

**ESTUDIO DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN EL SERVICIO DE  
MEDICINA INTERNA DE HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO  
MONCALEANO PERDOMO EN HEMOCULTIVOS Y UROCULTIVOS EN  
DURANTE LOS AÑOS 2003 A 2006**

**DIEGO FERNANDO SALINAS CORTES**

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
POSTGRADO EN MEDICINA INTERNA  
NEIVA, HUILA  
2006-**

**ESTUDIO DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN EL SERVICIO DE  
MEDICINA INTERNA DE HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO  
MONCALEANO PERDOMO EN HEMOCULTIVOS Y UROCULTIVOS EN  
DURANTE LOS AÑOS 2003 A 2006**

**DIEGO FERNANDO SALINAS CORTES**

**Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de  
especialista en Medicina Interna**

**Asesor  
PEDRO ZUÑIGA  
Medico Patólogo**

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
POSTGRADO EN MEDICINA INTERNA  
NEIVA, HUILA  
2006**

**Nota de aceptación**

---

---

---

---

---

Firma Presidente del Jurado

---

Firma Jurado

---

Firma Jurado

Neiva, agosto de 2006

## **DEDICATORIA**

Este trabajo lo dedico a mi madre, por toda su paciencia, interés y apoyo incondicional, a todos mis seres queridos por ser fuente clara de fuerza y optimismo que me llenaron de energía para lograr mis objetivos..

Diego Fernando

## **AGRADECIMIENTOS**

El autor expresa sus agradecimientos a :

Carolina y Catalina motor de mi vida. A mis padres y hermanos. A todos los profesores que me formaron profesionalmente, en especial al Dr. Flavio Vargas y Dr. Luís Fernando Duran.

A mi tío Antonio Cortes ejemplo de vida.

Un especial agradecimiento al Dr. Pedro Zúñiga y Dr. German Díaz quienes facilitaron enormemente el desarrollo de este trabajo.

## LISTA DE FIGURAS

	Pág.
FIGURA 1 : Distribución porcentual aislamientos Hemocultivos periodo compendio Entre el 1 de enero del 2003- y 30 de Junio del 2006.	62
FIGURA 2 : Sensibilidad en porcentajes distribuido por años de s. Áureas aislado en hemocultivos del sexto piso durante el periodo del 2003-2006	62
FIGURA 3 : Distribución en porcentajes acumulados de Sensibilidad de S. Aureus durante el periodo 2003- 2006.	63
FIGURA 4 : Distribución de la sensibilidad de S. Epidermidis Por años en el periodo del 2003 al 2006.	63
FIGURA 5 : Sensibilidad Antimicrobiana acumulada del S. Epidermidis en el periodo 2003 al 2005.	64
FIGURA 6 : Distribución porcentual de la sensibilidad antimicro Biana del S. Haemolyticus por años en el periodo Del 2003 al 2005.	64
FIGURA 7 : Distribución en porcentajes acumulados de sensi Bilidad de S. haemolyticus durante el periodo 2003-2006.	65
FIGURA 8 : Distribución porcentual de los aislamientos en hemo Cultivos de las bacterias gram negativas del sexto Piso en el periodo del 2003 al 2005.	65
FIGURA 9 : Sensibilidad antimicrobiana acumulada de A. Baumannii en el periodo del 2003 al 2005.	66

	Pàg.
FIGURA 10 : Sensibilidad antimicrobiana de <i>Klebsiella pneumoniae</i> En el periodo 2003-2004	67
FIGURA 11 : Sensibilidad antimicrobiana acumulada de enterobacter En el periodo 2003 al 2005.	67
FIGURA 12 : Sensibilidad antimicrobiana acumulada de E.COLI. en El periodo 2003 al 2005.	68
FIGURA 13 : Sensibilidad antimicrobiana acumulada de <i>pseudomonas aeruginosa</i> en el periodo 2003- al 2005.	68
FIGURA 14 : Sensibilidad antimicrobiana acumulada de salmonella En el periodo 2003 al 2005.	69
FIGURA 15 : Distribución porcentual de los aislamientos en Urocultivos del area de consulta externa periodo 2003 A 2006.	69
FIGURA 16 : Perfil de sensibilidad de E. coli en urocultivos del area De consulta externa periodo 2003- 2006.	70
FIGURA 17 : Perfil de sensibilidad antimicrobiana de <i>klebsiella</i> <i>Pneumoniae</i> en el area de consulta externa en el Periodo del 2003- 2006	70
FIGURA 18: Perfil de sensibilidad antimicrobiana de <i>Klebsiella</i> <i>Oxytoca</i> en el area de consulta externa en el periodo Del 2003 a 2006.	71
FIGURA 19 : Perfil de sensibilidad antimicrobiana de <i>enterobacter cloacae</i> en el area de consulta externa en el periodo de 2003- 2006.	71
FIGURA 20 : Distribución porcentual de los aislamientos en uroculti vos en el servicio de urgencias periodo comprendido 2003- 2006.	72

	Pàg.
FIGURA 21 : Perfil de sensibilidad antimicrobiana de E. coli en Urocultivos del servicio de urgencias periodo 2003 a 2006.	72
FIGURA 22 : Perfil de sensibilidad antimicrobiana de Klebsiella Pneumoniae en urocultivos del servicio de urgencias Periodo 2003- 2006.	73
FIGURA 23 : Perfil de sensibilidad antimicrobiana de klebsiella Oxytoca en urocultivos del servicio de urgencias Periodo 2003- 2006.	73
FIGURA 24 : Distribución porcentual de los aislamientos en Urocultivos en el sexto piso en el periodo 2003 a 2006.	74
FIGURA 25 ; Perfil de sensibilidad antimicrobiana de E. coli en Urocultivos del sexto piso periodo 2003- 2006.	74
FIGURA 26 : Perfil de sensibilidad antimicrobiana de klebsiella Pneumoniae en urocultivos del sexto piso en el Periodo 2003 a 2006.	75



## CONTENIDO

	<b>Pàg.</b>
JUSTIFICACIÓN	5
1. ANTECEDENTES	6
2. INTRODUCCIÓN	8
3 OBJETIVOS	
3.1 OBJETIVO GENERAL	9
3.2 OBJETIVO ESPECIFICO	9
4. MARCO TEÓRICO	11
4.1 DESCRIPCIÓN DE LOS MECANISMOS DE RESISTENCIA POR GRUPO FARMACOLÓGICO	15
4.1.1 Resistencia a b-lactamicos	15
4.1.2 Resistencia a aminoglicosidos	21
4.1.3 Resistencia a macrolidos, lincosamidas y estreptograminas.	22
4.1.4 Resistencia a vancomicina y otros Glicopeptidos	23
4.1.5 Resistencia a quinolotas	25
4.1.6 Resistencia a las sulfonamidas y trimetroprima	26
4.1.7 Resistencia al Cloranfenicol, Tetraciclina y Rifampicina	27
4.2 DESCRIPCIÓN DE PATÓGENOS INTRAHOSPITALARIOS RESISTENTES A ANTIBIÓTICOS	28
4.2.1 Cocos Gram. positivos	28
4.2.1.1 Estafilococos resistentes a meticilina/ oxacilina(SAMR) y a vancomicina	28
4.2.1.2 Entero coco multi- resistente, epidemiología y características de la resistencia.	31
4.2.1.3 Bacilos Gram. negativos (BGN) resistentes	35
4.2.1.3.1 BGNS, resistentes : Entero bacterias	35
4.2.1.3.2 Bacilos Gram. negativos fermentadores	36
4.3 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LAS INFECCIONES POR BACTERIAS RESISTENTES A LOS ANTIBIÓTICOS	43
4.4 MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE INFECCIONES	45
4.4.1 Medidas generales	45
4.4.1.1 Higiene de manos	45
4.4.1.2 Uso de guantes y Batas	45

4.4.1.3 Vigilancia epidemiológica	Pàg. 46
4.5 RACIONALIZACION DE LA ADMINISTRACION DE ANTIBIOTICOS	46
4.5.1 Restricción de la administración.	47
4.5.2 Rotación de antibióticos.	47
5 METODOLOGIA	48
5.1 DISEÑO METODOLOGICO	48
5.2 POBLACION Y MUESTRA	48
5.3 VARIBALES UTILIZADAS	48
5.4 PROCEDIMIENTOS Y TECNICAS DE RECOLECCION DE DATOS	48
5.5 CRITERIOS DE EXCLUSION	48
6 . RESULTADOS	49
6. 1 HEMOCULTIVOS	49
6.2 UROCULTIVOS	51
7. CONCLUSIONES	52
	53
	54
BIBLIOGRAFÍA	55
ANEXOS	61

## RESUMEN

La resistencia antimicrobiana se ha convertido en uno de los mayores problemas en el área de las enfermedades infecciosas. Actualmente existen múltiples mecanismos bacterianos para la defensa frente a los antimicrobianos. El siguiente estudio muestra el estado actual de resistencia antimicrobiana del Hospital Universitario Hernando Moncaleano de Neiva.

**Métodos:** Se incluyeron un total de 110 hemocultivos positivos para microorganismos Gram. Positivos en el periodo comprendido entre el primero de enero de 2003 hasta el 30 de junio del 2005. En cuanto a microorganismos Gram. negativos se tomaron 67 hemocultivos. Se obtuvieron un total de 357 urocultivos positivos con recuento de colonias significativo (>100.000 ufc).

**Resultados:** En cuanto a microorganismos Gram. Positivos la distribución porcentual y en número fue: 42 aislamientos para *S. Aureus* (39%), 28 para *S. haemolyticus* (25%) y 26 para *Staphylococcus Epidermidis* (24%) siendo el restante para otras especies de estafilococos coagulasa negativo. La distribución de aislamientos para Gram. negativos fue la siguiente: 19 de *Acinetobacter Baumannii* (29%), 17 de *Klebsiella Pneumoniae* (25%), *Enterobacter* 6 (9%), 6 de *Salmonella sp* (9%), 5 de *E. Coli* (5%), 4 de *Pseudomonas Aeruginosa* (4%), 10 de otros (15%). Para los urocultivos se distribuyó el estudio por servicios: consulta externa 83, urgencias 130 y sexto piso 144. El área de **consulta externa** muestra que el 75% de los aislamientos correspondió a *E. Coli*, 10% a *Klebsiella Pneumoniae* y 6% a *enterobacter*. En el área de **urgencias** se encontraron un total de 130 urocultivos positivos, con una distribución porcentual así: 67% *e.coli*, *klebsiella* 12% , 8% *klebsiella Oxytoca*, 8% *Pseudomonas Aeruginosa*. En el **sexto piso** la distribución porcentual fue de 55% para *E. Coli*, 18% *Klebsiella Pneumoniae*, 14% *Enterobacter*, 10% *Pseudomonas*.

Fueron mas frecuentes los aislamientos de microorganismos Gram. positivos. La meticilino resistencia fue de 55%. La resistencia de los Gram. Negativos fue más importante que la reportada en serie nacionales. Los resultados de los urocultivos muestran como microorganismo principal a la E. Coli con un perfil de resistencia preocupante mayor del 70% para fármacos de primera línea como ampicilina, TMP SMX, cefalosporinas de primera y mayor al 50% para quinolonas.

**Conclusión:** El perfil de resistencia antimicrobiana de nuestro hospital es mas preocupante que el de otras series nacionales. Es necesario el inicio de medidas drásticas en este

## SUMMARY

Antimicrobial resistance has become a mayor problem in infectious diseases. In this moment there are many bacterial mechanisms to overcome the antimicrobial challenge. The next study shows the actual reality in antimicrobial resistance in our hospital.

**Methods:** we included a total of 110 positive blood cultures for gram positive microorganisms, 67 positive blood cultures for gram negative microorganism, and 357 positive urine culture (>100000 cfu).

**Results:** For Gram positive microorganisms we found: 42 positive blood cultures for S. Aureus (39%), 28 for S. haemolyticus (25%) and 26 for Staphylococcus Epidermidis (24%) , the rest of positive blood cultures shows different coagulase negative staphylococcus. Meticiline resistance was found around 55%. For gram negative bacteria the percentage distribution was 19 for Acinetobacter Baumannii (29%), 17 for Klebsiella Pneumoniae (25%), Enterobacter 6 (9%), 6 for Salmonella sp (9%), 5 for E. Coli (5%), 4 Pseudomonas Aeruginosa (4%), 10 for others (15%). Carbapenems resistance was 21% for imipenem and 22% for meropenem for Acinetobacter Baumannii, undoubtedly more worrisome than reported in other national series. Positive urine cultures were distributed in three different groups: outpatients, emergency room, inpatients (83, 130, 144 respectively). E. Coli was the most important isolated bacteria in all groups as has been reported around the world, however, this microorganism shows an important resistance phenotype for first line antimicrobial agents such as ampiciline, trimetoprim sulfametoxazol, first generation cephalosporins (>70%) and an important quinolone resistance (>50%) of isolated bacteria, conserving an important sensibility to nitrofurantoin.

**Conclusion:** **Antimicrobial resistance in our institution is a troublesome Topic. Important measures must be taken against this dangerous microbial trend.**

## JUSTIFICACION

La resistencia antimicrobiana se ha convertido en un t3pico de extrema importancia en el estudio y manejo de las enfermedades infecciosas. Desde sus primeros reportes en el a3o de 1940 hasta la actualidad; los microorganismos nos siguen asombrando con el poderoso y evolutivo arsenal de defensa para su supervivencia, siendo descritos en la actualidad mas de ocho formas distintas de poder eludir el efecto toxico de los antimicrobianos. la especializaci3n de estos mecanismos han ido de la mano con el advenimiento de nuevas mol3culas con mecanismos de acci3n diferentes que a su vez inducir3n de forma muy probable mecanismos novedosos de resistencia.

El siguiente trabajo de investigaci3n se realiza con el fin de llenar un vaci3o estadístico en resistencia microbiol3gica bacteriana que permita al cl3nico entrenado en medicina interna y disciplinas afines a decidir desde el punto de vista terap3utico la mejor opci3n en terapia antimicrobiana, conociendo el perfil de resistencia de los microorganismos aislados en hemocultivos y urocultivos del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Por otro lado sirve como base estadística de nuestra instituci3n luego de su ingreso al grupo GREBO (o grupo de resistencia microbiana de Bogota) al cual fuimos admitidos recientemente.

## 1. ANTECEDENTES

Si bien la resistencia antimicrobiana se conoce hace más de 50 años a nivel mundial, la curiosidad y empeño en el país por determinar el perfil de resistencia de los microorganismos es relativamente reciente dados los cambios que se han dado en este aspecto con el pasar de los años.

Como es conocido existen miles de estudios realizados en este aspecto en todos los países de primer mundo en donde este fenómeno ha llegado a puntos extremos como es el caso de microorganismos que hace 10 años sensibles a fármacos de primera línea a multiresistencia de difícil manejo (como es el caso de *S. Aureus* y *Pseudomonas Aeruginosa*).

En nuestro país el interés es relativamente reciente siendo los últimos 5 años los de mayor auge de este fenómeno llevando a conformar grupos de estudio como es el caso del grupo GREBO o grupo de resistencia antimicrobiana de Bogotá, cuyo último reporte se generó hace un poco más de un año observando resultados similares a los países desarrollados.

Para el caso de *S. Aureus* se ha observado un incremento progresivo a fármacos tales como quinolonas, macrolidos y clindamicina para los cuales el grupo grebo reporta resistencias entre el 30 al 40%, siendo la más preocupante el ascenso de la metilino resistencia con hallazgos de resistencia de 38%. Lo anterior en un ámbito fuera de las unidades de cuidado intensivo las cuales reportan tasas de resistencia aun mayores.

Los microorganismos Gram. negativos por otro lado han descendido en número de aislamientos, pero aun conservan resistencias preocupantes como es el caso de la

creciente resistencia de *Acinetobacter Baumannii* y carbapenems (42%) y de *Pseudomonas* a quinolonas (36%), con resistencias a carbapenems que aunque en mejoría durante los últimos años permanece mayor al 10%.

Comparativamente con Estados Unidos el perfil de resistencia antimicrobiana es similar, resaltando una resistencia mayor en los microorganismos Gram. positivos en ese país donde se documentó para el año 1998 resistencias del neumococo de 24%, con ascenso al 27% 2 años más tarde; y recientemente publicadas por el CDC resistencia del 79% a es aspirados nasofaríngeos. Para el caso de estafilococo aureus los primeros casos de metilino resistencia fueron descubiertos en el año 1999 cuando 4 pacientes pediátricos fallecieron de infecciones invasivas por este microorganismo. En la actualidad la resistencia en muchos centros hospitalarios es superior al 40% lo cual ha obligado a la conducta de iniciar vancomicina como parte de los esquemas terapéuticos de primera línea en muchos de sus protocolos de manejo.

La experiencia europea aunque similar no ha sido tan dramática, excepto en países como España con alta tasa de resistencia antimicrobiana especialmente de Gram. positivos como *S. Aureus*.



## **2. INTRODUCCION**

El siguiente documento contiene el resultado de más de tres años de experiencia microbiológica en el hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Se resalta la tendencia de la resistencia antimicrobiana durante los últimos años tanto en el marco de hemocultivos como de urocultivos. Se especifica el estado actual de la institución y la ciudad en los que respecta a este tópico, al igual que el estado actual en otras áreas del país con este problema común. Se identifican los principales gérmenes, su frecuencia y fenotipos de resistencia resaltando los aspectos más importantes al clínico que le permitirán un mejor desempeño en esta área.

## **3. OBJETIVOS**

### **3.1 GENERAL**

Conocer el estado actual de la resistencia microbiana en el servicio de medicina interna del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva

### **3.2 ESPECIFICOS**

- Determinar el número de aislamientos positivos encontrados en el HUHMP en el periodo comprendido entre el primero de enero del 2003 hasta el 30 de junio del 2006.
- Determinar la distribución de los aislamientos entre Gram (+) y Gram (-) encontrados en el HUHMP dentro del periodo comprendido entre el primero de enero del 2003 hasta el 30 de junio del 2006.
- Determinar la tendencia de la resistencia microbiana encontrada en el HUHMP dentro del periodo comprendido entre el primero de enero del 2003 hasta el 30 de junio del 2006.
- Establecer la sensibilidad y resistencia de los antimicrobianos utilizados en nuestra institución.
- Fijar una pauta estadística inicial para fomentar proyectos institucionales que fomenten el buen uso de los antimicrobianos.

- Fortalecer con base en los hallazgos encontrados el comité de vigilancia en infecciones institucional.
- Crear conciencia del buen uso de la terapia antimicrobiana en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.
- Fortalecer el interés del servicio de medicina interna por la necesidad de un servicio formal de infectología.

## 4. MARCO TEORICO

Es muy bien conocido el Dr. Alexander Fleming quien durante sus estudios de investigación en microbiología describió la primera evidencia clínica hasta el momento de la presencia de una sustancia con capacidad para inhibir el crecimiento bacteriano. En 1922 descubrió la lisozima, un antiséptico presente en las lágrimas, las secreciones corporales, la albúmina y ciertas plantas. El descubrimiento de la penicilina tuvo lugar accidentalmente en 1928 en el curso de sus investigaciones sobre la gripe. Al observar que un moho que contaminaba una de sus placas de cultivo había destruido la bacteria cultivada en ella. Este descubrimiento sentó las bases para el desarrollo de la primera molécula (penicilina) antimicrobiana años mas tarde por Walter y Chain.

Pocos años mas tarde, al principio de los 40s luego del lanzamiento de la penicilina, se comienzan a vislumbrar el uso inadecuado de la terapia antimicrobiana por parte del personal medico, situación que se profundiza en la década siguiente cuando es reportado por Jawets y cols que aproximadamente la tercera parte de los pacientes hospitalizados reciben antibióticos, de los cuales el 50% no tienen indicación terapéutica. Este comportamiento no ha cambiado hasta la fecha actual, correspondiendo en promedio (los antibióticos) al 50% del gasto en medicamentos de la gran mayoría de instituciones hospitalarias.

La consecuencia de este uso desenfrenado de los antimicrobianos ha traído como consecuencia la presentación cada vez mas frecuente de reacciones adversas a los mismos, la emergencia de microorganismos multiresistentes, la predisposición a infecciones secundarias y finalmente el alto costo del cuidado medico. La terapia antimicrobiana de amplio espectro es responsable, al menos en parte, del incremento

dramático de infecciones nosocomiales serias debido a staphylococcus aureus meticilino resistente, staphylococcus aureus resistente a vancomicina, enterococos resistentes a vancomicina, enterobacterias productoras beta lactamasas de espectro extendido, pseudomonas resistentes a fluoroquinolonas, hongos, al igual que neumococo resistente a penicilina.

Mucho antes de que fuera introducida la penicilina a la practica clínica, ya se sabia de la presencia de ciertas enzimas producidas por las bacterias, capaces de hidrolizar el anillo beta lactamico del antibiótico. Un ano mas tarde del descubrimiento de la estreptomocina ya se había reconocido resistencia a la misma.

Este comportamiento sigue hasta el día de hoy, encontrando cambios tan dramáticos como los reportados en Chicago donde se encontraba para los años 1988-1990 prevalencias de estafilococo aureus adquirido en la comunidad de 10 por 100.000 habitantes hasta 259 por 100.000 para el año 1993-1995.

Aunque el fenómeno de la resistencia antimicrobiana es común a casi la totalidad de las especies bacterianas, solo en algunas cuantas ha logrado desarrollarse de una magnitud tal, que se ha convertido en un problema de salud pública, ensombreciendo el pronostico clínico en algunos casos, y siempre incrementando los costos.

Los gérmenes considerados problema en el ámbito ambulatorio son: streptococcus pneumoniae, e. coli, staphylococcus aureus siendo aun mas importantes los gérmenes nosocomiales tales como staphylococcus aureus meticilino resistente, con sensibilidad disminuida a vancomicina y resistente a vancomicina, enterococo resistente a vancomicina, pseudomonas aeruginosa y acinetobacter baumannii pan resistente además de la enterobacterias productoras de beta lactamasas de espectro extendido.

La incidencia de resistencia antimicrobiana es mayor en el medio intrahospitalario y se concentra en las unidades de cuidado intensivo, siendo esta misma un claro reflejo de la resistencia de los pisos.

Entrando en los aspectos fisiopatológicos podemos decir que la resistencia antimicrobiana puede ser de dos tipos: **intrínseca o adquirida**. La primera se refiere a un fenómeno que se desarrolla en forma natural en ausencia de mecanismos de presión de selección antimicrobiana e implica además que no todas las especies son susceptibles naturalmente a todos los antimicrobianos. Un buen ejemplo de este tipo de resistencia es la del micoplasma y los antibióticos b-lactámicos, debido a la ausencia de peptidoglicano en esta especie. Algo similar ocurre con las pseudomonas y los macrólidos, en razón a la baja permeabilidad de la membrana externa a las sustancias hidrófobas.

Por otro lado, la resistencia adquirida puede entenderse desde dos puntos de vista, uno bioquímico y otro genético. Desde el punto de vista bioquímico tenemos los siguientes mecanismos:

- **Producción de enzimas que inactiven los antibióticos:** ej: síntesis de b-lactamasas, enzimas modificadoras de aminoglicosidos, cloranfenicol, lincosaminas y streptograminas (enzimas inactivadoras).

- **Modificación de un sitio diana: intracelular:** resistencia ribosomal a la estreptomina mediante la modificación de la proteína S12, modificación de las girasas con quinolonas, alteración de la DNA polimerasa con rifampicina

  - Modificación del sitio diana **extracelular:** ej: síntesis de proteínas ligando de Penicilina PBP2a en *S. Aureus* meticilino resistente.

### **Disminución de la concentración intracelular:**

**Disminución de la permeabilidad de la membrana celular:** ej: resistencia al Imipenem en P. Aeruginosa, quinolonas (porina OMPf)

**Remoción del antibiótico de la célula bacteriana (mecanismo de reflujo):** ej: Resistencia a quinolonas, tetraciclinas y meropenem

**Disminución del transporte a través de la membrana citoplasmática:** Aminoglucosidos

- **Salto del paso metabólico inhibido o bloqueado por el antibiótico:** ej: trimetoprim sulfa, glicopeptidos.

Desde el punto de vista genético, la resistencia puede ser un fenómeno **temporal** (también llamado adaptativo) en la medida que depende de las condiciones de crecimiento del germen. por ejemplo: resistencia de E.coli a aminoglucosidos cuando crece en condiciones anaerobias. También puede ser de carácter **permanente** en el caso de existir mutaciones y reordenamientos o adquisición de material genético extrínseco (plasmidos, trasposones, integrones). Como los antimicrobianos no pueden generar mutaciones, el desarrollo de resistencia inducida por su uso depende de la selección de cepas que previamente habían mutado y que son resistentes. Obedeciendo a la teoría darwiniana de la selección del mas fuerte.

Los mecanismos de transmisión de resistencia son los siguientes:

**Cromosomal:** ocurre al realizarse la división celular. Transmite la resistencia a las células hijas.

**Plasmidos:** son segmentos de DNA de doble cadena circular, extracromosómico de distintos genes que codifican características de virulencia, metabólicas, y de resistencia. Los plasmidos se auto replican y se transmiten verticalmente por **expansión clonal** u horizontalmente por **conjugación** ya sea entre bacterias de la misma especie o de especie diferente.

**Transposones:** son pequeños fragmentos de DNA de doble cadena, móviles, y capaces de mediar la transferencia de DNA al auto removerse y luego insertarse, de una región cromosómica a otra, o del DNA cromosómico al plasmídico o viceversa.

Son incapaces de auto replicarse y por ello necesitan de un replicon.

Es importante anotar que resistencia no es sinónimo de virulencia, y, por el contrario un patrón de resistencia puede dejar en desventaja en términos de adaptación, e incluso de virulencia.

#### **4.1 DESCRIPCION DE LOS MECANISMOS DE RESISTENCIA POR GRUPOS FARMACOLOGICOS.**

##### **4.1.1 Resistencia A Los Beta-Lactamicos**

Existen 3 mecanismos para la generación de resistencia a los antibióticos beta-Lactámicos que se detallan a continuación:

**Modificación del sitio de acción** (PFP, proteínas fijadoras de penicilina) que conduce a la disminución de la afinidad de las PFP a los antibióticos.

A. Modificación de la estructura de las PFP existentes

1. PFPs mediadas por genes en mosaico con la inserción de secuencia de nucleótidos obtenidos de bacterias vecinas, p. Ej., *Streptococcus pneumoniae resistente a la penicilina*

2. Mutación en los genes de las PFP, p. Ej. *Haemophilus influenzae betalactamasa negativo resistente a la ampicilina*

B. Incorporación de nuevas PFP, p. Ej., incorporación del gen mecA en *S. aureus* meticilino resistente.



En los gérmenes Gram-positivos la resistencia a los Beta-Lactámicos puede asociarse tanto a una disminución en la afinidad de las PFPs para ellos como a un cambio en la cantidad de las PFPs producidas por la bacteria. Así en *S. pneumoniae* resistente a penicilina, los genes que codifican a las PFPs son un mosaico hecho de segmentos de genes procedentes de neumococos susceptibles y segmentos derivados de estreptococos resistentes a la penicilina, de modo que se obtienen diversos patrones de PFPs -con afinidad disminuida, pérdida de algunas, y aparición de otras PFPs que no estaban presentes anteriormente en la misma bacteria.

De hecho el mecanismo más importante implicado en la resistencia a la metilina por *S. aureus* metilino resistente (SAMR) es la producción inducible de una PFP distinta con pobre afinidad para estos antibióticos, llamada PFP 2' o 2a codificada por la adquisición del gen *mecA* que presenta considerable homología con los genes que determinan la PFP de *E. coli*, al tiempo que los genes promotores que inician o determinan la producción de esta PFP de baja afinidad en el SAMR tienen mucha homología con los genes que regulan la producción de las penicilinasas estafilocócicas. Por lo que la producción de ésta PFP de baja afinidad en SAMR puede estar mediada por la fusión de segmentos genéticos de *E. coli* y de *S. aureus*.

### **Destrucción enzimática del antibiótico beta-lactámico por BETALACTAMASAS.**

A. Incremento en la producción de Beta-lac-tamasas

1. Adquisición de un promotor más eficiente

a. Mutación del promotor existente

b. Incorporación de un nuevo promotor

2. Desregulación del control de la producción de las beta-lactamasas

a. Mutación de los genes reguladores, p. Ej., gen *ampD* en *Enterobacter cloacae*

## B. Modificación de la estructura de las beta-lactamasas existentes

1. Mutación de sus genes estructurales, p. Ej., ESBL (beta-lactamasas de espectro ampliado) en *Klebsiella pneumoniae*.

C. Incorporación de nuevas beta-lactamasas con diferente espectro de actividad.

Las Beta-Lactamasas se puede decir que constituyen la principal forma de resistencia a los antibióticos beta-Lactámicos, inactivándolos al romper el enlace tipo amida en el anillo beta-lactámico. Son codificadas por genes cromosómicos o por plásmidos o por transposones.

Existen cuatro clases de Beta-lactamasas en base a sus secuencias de aminoácidos y nucleótidos. La Clase A tienen residuos de serina en su sitio activo y preferentemente hidrolizan penicilinas, p. Ej., la TEM-1, enzima ampliamente distribuida entre los bacilos Gram negativos. La Clase B son metaloenzimas que tienen un grupo tiol que contiene zinc en su sitio activo, p. Ej., la IMP-1 Imipenemasa. La Clase C incluye a las betalactamasas generadas por el gen *ampC* cromosómico presente en *E. Coli* K-12, que presentan considerable homología con las beta-lactamasas mediadas por cromosomas de *Shigella* y *Klebsiella spp.* con actividad predominantemente sobre las cefalosporinas. La Clase D son enzimas que hidrolizan isoxasolil-penicilinas (oxacilinas).

Recientemente se ha propuesto un sistema de clasificación de todas las Betalactamasas tanto de gérmenes Gram-positivos, negativos y anaerobios por Bush, Jacoby y Medeiros basado en el tipo de sustrato atacado, características físicas, y a su inhibición o no por ácido clavulánico.

Los gérmenes Gram positivos excretan las beta-lactamasas hacia el espacio extracelular. La mayoría son inducibles y usualmente son mediadas por plásmidos o transposones. Y por conjugación pueden transmitirse entre distintas especies de

*estafilococos* o entre estos y los *enterococos*.

Los gérmenes Gram-positivos que más producen beta-lactamasas son los *Staphylococcus*. Los plásmidos que las codifican también codifican la resistencia a otros antibióticos de distinta clase, así la resistencia a la meticilina del *S. aureus* también se acompaña de la aparición de resistencia a las lincosamidas y a los Macrólidos; y *Enterococcus spp.* productor de beta-lactamasas también presenta resistencia de alto nivel a la gentamicina.

Los gérmenes Gram-negativos producen la más amplia variedad de beta-lactamasas. Dichas enzimas se liberan preferentemente en espacio periplásmico y pueden ser inducibles o constitutivas, y mediadas por plásmidos o por cromosomas.

Las Beta-Lactamasas codificadas por plásmidos constituyen una gran amenaza por su potencial de diseminación entre diferentes cepas y diferentes especies de patógenos. Casi todos los aislamientos de gérmenes producen 2 ó 3 beta-lactamasas mediadas por plásmidos al mismo tiempo. En casi todos los casos, la TEM-1 es la más frecuentemente producida. Existen muchos tipos de Beta-lactamasas codificadas por plásmidos, todas se producen de modo constitutivo y pueden ser agrupadas en siete clases:

- A. Enzimas de "amplio espectro" que hidrolizan la penicilina G y la cefaloridina a igual ritmo.
- B. Oxacilinasas que hidrolizan oxacilina y penicilinas relacionadas - isoxasolilpenicilinas- rápidamente.
- C. Carbecinilasas que hidrolizan carbenicilina rápidamente.
- D. ESBL (beta-lactamasas de espectro ampliado) u Oximinio-beta-lactamasas que son producto de la mutación puntual de pares de bases de las beta-lactamasas más prevalentes de la clase 1 y 2, TEM 1, SHV1, OXA.
- E. ESBL no relacionadas con las beta-lactamasas TEM 1, SHV 1 y OXA con dos

sub-grupos. Uno derivado del gen cromosómico productor de cefalosporinasa en *Klebsiella oxytoca*; y otro constituido por 2 enzimas (PER 1 y PER 2) que tienen muy poca similitud con cualquiera de las otras beta-lactamasas conocidas.

F. Enzimas que hidrolizan tanto cefamicinas como oximinio-beta-lactamasas y que son resistentes a la inhibición por ácido clavulánico. Los genes que las codifican guardan homología en sus secuencia de nucleótidos con el gen cromosómico *ampD* de *Enterobacter cloacae* (2 enzimas); de *Citrobacter freundii* (4 enzimas); y de *Morganella morganii* (1 enzima). Y un grupo de 5 enzimas (FOX) que no guardan ninguna similitud con otras beta-lactamasas cromosómicas en su secuencia de nucleótidos.

G. Carbapenemasas que confieren resistencia al imipenem y meropenem.

Dos son metalo-beta-lactamasas identificadas en Japón y dos no metalo-beta-lactamasas, aún no secuenciadas, y que han sido encontradas en aislamientos de *Acinetobacter* en Europa y Argentina.

Las cromosómicas son en general inducibles y habitualmente son marcadoras de especie y en ocasiones de subespecies, su actividad es de bajo nivel espontáneamente (especialmente en los gérmenes susceptibles a la ampicilina), incrementándose considerablemente al exponerlos a antibióticos como las cefalosporinas de tercera generación, lo que puede deberse a la alteración en el número de genes productores de beta-lactamasas en el cromosoma bacteriano, a la mutación de genes que regulan su producción, llevando a la hiperproducción constitutiva de beta-lactamasas inducibles. Por ejemplo, la selección de cepas mutantes hiperproductoras es la causa de aprox. 19% de la resistencia a cefalosporinas de tercera generación en un brote de bacteriemia por *Enterobacter* spp. Muchas de las beta-lactamasas cromosómicas clínicamente relevantes pertenecen al grupo 1 de Bush hidrolizan preferentemente cefalosporinas de tercera generación que son resistentes a la inactivación por beta-lactamasas mediadas por plásmidos y no son inhibidas por el ácido clavulánico. Las metalo-beta-lactamasas que inactivan los carbapenemes son también de origen

cromosómico y actualmente causan gran preocupación. La mayoría de estas beta-lactamasas se diferencian en sus propiedades bioquímicas de las mediadas por plásmidos, la excepción es una beta-lactamasa cromosómica que es indistinguible de la beta-lactamasa SHV-1 mediada por plásmido, de modo que se piensa que ésta última se desarrollo primero como un gen cromosómico que luego fue incorporado a un plásmido. No obstante, actualmente se han identificado beta-lactamasas plasmídicas con secuencias genéticas que guardan gran homología con las de los genes de beta-lactamasas localizados en el cromosoma. Por ejemplo, las beta-lactamasas tipo ampC CMY-2, BIL-1, SAL-1, LAT-1 y LAT-2 encontradas en *K. pneumoniae* y *E. coli* guardan mucha similitud con el gen de la beta-lactamasa cromosómica de *C. freundii*.

### **Disminución de la concentración de los Beta-Lactámicos en el interior de la célula.**

#### A. Restricción en su entrada.

El pasaje de antibióticos hidrófilos a través de la membrana está facilitado por proteínas llamadas Porinas, cuyo número puede ser regulado por las bacterias en respuesta a diversos estímulos y en especial a la osmolaridad del medio circundante. Así la mutación o la pérdida de estas conducirá a una disminución de la concentración intracelular de los beta-láctamicos. Se ha observado por ejemplo, la producción de cepas carentes de uno de los genes determinantes de las porinas, la *ompC* de modo que únicamente produce *ompF*, cuya expresión, a su vez, está completamente reprimida en el ambiente hiperosmótico que existe en los tejidos haciendo que dichas cepas no tengan ningún tipo de porinas y produciendo por tanto la resistencia a los beta-lactámicos. También se ha observado que la resistencia de *P. aeruginosa* a Imipenem se debe en parte a la producción de Carbapenemasas pero también a la pérdida de una porina específica llamada D2.

#### B. Bombeo activo (mecanismos de Eflujo incrementados) se han visto implicados

- C. en el desarrollo de la resistencia completa a beta-lactámicos por parte de *P. Aeruginosa*, actuando en conjunto con la acción de las beta-lactamasas periplásmicas y la disminución de la permeabilidad de la membrana externa para dichos agentes.

#### **4.1.2 Resistencia A Los Aminoglucósidos**

**Modificación del sitio de acción** a nivel del ribosoma. La resistencia a los aminoglucósidos puede también ser mediada a nivel ribosomal. Existen mutaciones en la proteína S 12 de la subunidad 30-S se ha visto implicada en la interferencia de la unión de la estreptomicina con el ribosoma y es una causa importante de resistencia a la estreptomicina entre los aislamientos de enterococos. La resistencia ribosómica a los 2-deosistreptamina aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, Amikacina) parece ser rara y puede requerir múltiples mutaciones en diferentes sitios de la subunidad 30-S y 50-S de los ribosomas procarióticos. Habitualmente la resistencia cromosómica se acompaña de disminución en la concentración y entrada de estos antibióticos en la célula.

La Disminución de la concentración de los aminoglucósidos en el interior de la célula por restricción en su entrada por disminución de la permeabilidad de la membrana celular. El ritmo de entrada de los aminoglucosidos depende de su unión a un transportador aniónico usualmente no saturable, siendo prácticamente empujados a través de la membrana citoplásmica por la carga interna negativa celular. Este proceso requiere energía y un nivel mínimo de carga negativa interna en la célula. La generación de energía o nivel de carga negativa puede estar alterado en las bacterias resistentes a los aminoglucósidos. Dichas bacterias emergen luego de cursos prolongados de tratamiento con aminoglucósidos, crecen con un fenotipo de "pequeña colonia" debido al reducido ritmo de crecimiento que tienen, suelen presentar alteraciones en el mecanismo oxidativo celular (que a su vez es necesario para e

l crecimiento y desarrollo bacteriano así como para el transporte de los aminoglucósidos) y son en general inestables y pueden regresar a ser sensibles una vez que se retiran los aminoglúcidos.

La **Destrucción enzimática** del antibiótico aminoglucósido. Entre las bacterias aerobias, el mecanismo de resistencia más común es la hidrólisis enzimática de los aminoglucósidos mediada por enzimas codificadas por genes localizados en plásmidos o en el cromosoma y muchas se han localizado en transposones. Se han identificado más de dos docenas de enzimas modificadoras de aminoglucósidos.

Todas son capaces de 3 tipos generales de reacciones: *N*-Acetilación, O-adenilación, y O-fosforilación. Dichas reacciones se llevan a cabo en el proceso de transporte a través de la membrana citoplásmica de la bacteria, de modo que la resistencia bacteriana para los amino-glucósidos viene determinada por la interacción de dos mecanismos - su ritmo de entrada a la célula y la inactivación enzimática- así mientras más afinidad haya entre la enzima modificadora y el aminoglúcido más rápida será su inactivación y menos cantidades de la enzima se requerirán.

En la siguiente tabla 4 se resumen las características de las enzimas modificadoras de los aminoglucósidos.

#### **4.1.3 Resistencia A Los Macrólidos, Lincosamidas Y Streptograminas**

Agrupamos aquí a estas tres clases de antibióticos debido a que la resistencia a ellos está generalmente ligada, comparten el mismo mecanismo de acción sobre la subunidad 50-S del ribosoma y por ende algunos mecanismos de resistencia también. También se mencionan luego mecanismos particulares para antibióticos específicos de esta clase.

Uno de los mecanismo múltiples de resistencia ha sido denominado MLS (resistencia a eritromicina, lincomicina, clindamicina y streptogramina B) y está producido por la

Alteración de los sitios de acción de dichos antibióticos a nivel ribosómico como resultado de la demetilación de residuos de arginina del 23-S RNA ribosómico en la subunidad 50-S. Se han identificado 3 genes que codifican las metilasas llamados *ermA*, *ermB*, y *ermC* pudiendo encontrárselos tanto a nivel cromosómico como en plásmidos. Este es el mecanismo principal de resistencia a múltiples agentes entre los gérmenes Gram-positivos aeróbicos y anaeróbicos. Puede ser constitutiva o inducible (tanto por los viejos Mac-rólidos como por los nuevos azalidos). Ha sido descrita en *S. aureus*, *S. sanguis*, *B. fragilis*, y *C. perfrínges*.

Otro ha sido llamado MS porque involucra resistencia sólo a Macrólidos y streptograminas B, está codificado por el gen *mreA* localizado en plásmidos y consiste en un bombeo -Eflujo-dependiente de ATP que produce la disminución intracelular de dichos antibióticos por debajo del nivel necesario para inhibir a los ribosomas. De manera similar la resistencia a las Streptograminas tipo A está conferida por una proteína con dos sitios de unión al ATP similar a la producida por el gen *mreA* codificada por un gen llamado *vga* localizado en un plásmido. Otros mecanismos involucran la inactivación enzimática de las Lincosamidas y de las Streptograminas A y B. Así el gen *LinA* codifica una enzima llamada lincosaminide o-nucleotidil-transferase que rompe a las lincosamidas; y los genes *vatA* y *vatB* que codifican enzimas -*acetiltransferasas*- llamadas igual y que *acetilan a las streptograminas (pristinamicina II y pristinamicina)*. El gen *vgb* confiere resistencia a la streptogramina B al codificar una hidrolasa que rompe el anillo lactónico de la streptogramina B y la vuelve inactiva. Y finalmente, la Eritro-micina esterasa hidroliza el anillo lactónico de la eritromicina y la inactiva, está codificada por un gen localizado en plásmidos, es constitutiva y conduce a un nivel alto de resistencia a la eritromicina (MIC > 2000 µg/ml).

#### **4.1.4 Resistencia A La Vancomicina Y Otros Glicopeptidos.**

La Vancomicina y otros Glicopéptidos se unen al segmento d-alanina-d-alanina localizado en la porción terminal de los precursores del peptidoglicano de la pared



bacteriana de las células Gram-positivas. Las grandes moléculas de los Glicopéptidos unidas a los precursores previenen la incorporación de éstos en la pared celular. La Resistencia a los Glicopéptidos fue observada por primera vez en los '80 en los enterococos y consiste en una alteración de los sitios blanco precursores de la membrana celular, siendo actualmente clasificada en 4 fenotipos / genotipos basados en los niveles de resistencia a la Vancomicina y la susceptibilidad o resistencia asociada a la Teicoplanina, como se ve en la tabla 5 que sigue a continuación.

Las cepas resistentes de *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis* (VRE) con altos niveles de resistencia tanto a Vancomicina como a Teicoplanina tienen resistencia clase A, de carácter inducible por las dos drogas, y puede transmitirse por conjugación de *E. faecium* a otras bacterias Gram-positivas. El gen *vanA* codifica una proteína que sintetiza precursores de peptidoglicano que cambian el dipéptido habitual terminal por d-alanina-d-lactato. El precursor modificado tiene pobre afinidad para los Glicopéptidos, confiriendo la resistencia bacteriana a dichos antibióticos.

Las cepas de VRE que presentan resistencia Clase B tienen niveles de resistencia a la Vancomicina que varía entre alta (MIC 1024 mug/ ml) a baja (MIC 4 mug/ml) y son susceptibles a la Teicoplanina. La Vancomicina pero no la Teicoplanina puede inducir la resistencia a ambas drogas. Los genes que determinan el fenotipo *vanB* es auto-transferible por conjugación a otras cepas de enterococo.

Los VRE que muestran el fenotipo *vanC* muestran resistencia constitutiva de bajo nivel tanto para Vancomicina como para Teicoplanina y está presente en especies de enterococos que habitualmente no son patógenos. Todas las cepas de *E. gallinarum* y de *E. casseliflavus* poseen este fenotipo. La resistencia de este tipo está codificada por un gen localizado en el cromosoma.

El fenotipo *vanD* ha sido recientemente descrito y es parecido al *vanB* y ha sido

únicamente descrita en *E. faecium*.

Desde 1987, se han venido reportando brotes de *S. epidermidis* y *S. aureus* resistentes a Vancomicina (VISA). Aunque in vitro se ha observado el paso del gen *vanA* desde *Enterococcus* a *Staphylococcus*, esto no ha sido reportado in vivo y no parece ser el mecanismo subyacente en los aislamientos de VISA. Actualmente aún no se han determinado los mecanismos subyacentes, no obstante, se han encontrado ciertas características en estos *Staphylococcus* que hacen pensar que existe una sobreproducción de PFP2 que competirían con la Vancomicina por el mismo sitio de unión (dipéptido d-alanina-d-alanina) en el precursor del peptidoglicano, o que la Vancomicina se uniría a una pared celular mutante anormal.

#### **4.1.5 Resistencia A las Quinolonas**

Las Quinolonas actúan inhibiendo a las enzimas llamadas DNAGirasas necesarias para el super-enrollamiento cromosómico con el fin de realizar una división celular eficiente. Dicha enzima consiste de dos subunidades A codificadas por el gen *gyrA* y dos B, codificadas por el gen *gyrB*. El mecanismo más común e importante son las mutaciones en el gen *gyrA* y en el *gyrB* que conllevan a la aparición de DNA girasas resistentes a la acción de las Quinolonas.

Además la mutación en otro gen llamado *grIA*, encontrado en el cromosoma de *S. aureus*, que produce una proteína similar a la producida por *gyrA*, induce una resistencia de bajo nivel para las fluoroquinolonas. Observándose que la mutación de éste último es necesaria para la expresión de la resistencia que resulta de la mutación en el gen *gyrA*, de modo que la resistencia de bajo nivel estaría mediada por mutaciones en el gen *grIA* y la de alto nivel se relacionaría con la mutación en ambos genes, al menos en *Staphylococcus aureus*.

Se ha observado un sistema activo de eflujo para la eliminación de fluoroquinolonas.

Así la mutación en el gen *norA* lleva a una disminución de la concentración intracelular de estas drogas.

Y finalmente, se ha descrito en *Serratia marcescens* y en *R. aeruginosa* mecanismos de resistencia al ácido nalidíxico y otras Quinolonas consistentes en la modificación de las proteínas de la membrana externa que conducen a la disminución de la concentración intracelular de estas drogas al modificar la permeabilidad de la membrana para las mismas.

#### **4.1.6 Resistencia a las Sulfonamidas y Trimetroprima**

Las Sulfonamidas compiten con el ácido para-aminobenzoico (PABA) en la fijación de la enzima dihidropteroato sintetasa, interrumpiendo la incorporación del PABA en el ácido tetrahidropteroico y por tanto impidiendo la generación de pteridinas y ácidos nucleicos. La resistencia a la sulfonamida está mediada por la producción de una dihidropteroato sintetasa resistente a la fijación con estos compuestos, codificada en genes localizados en plásmidos R que producen la amplia diseminación de la resistencia entre las bacterias Gram-negativas. En *S. aureus* el mecanismo adicional de resistencia a las sulfamidas es **la sobreproducción de PABA** mediada por una mutación cromosómica.

La trimetroprima (TMX) inhibe a la enzima di-hídrolfoloreductasa (DHFR) evitando la transformación del dihidrofolato en tetrahidrofolato, precursor del ácido folínico. El mecanismo más común de resistencia a TMX se produce mediante una modificación en la DFHR que la hace resistente al antibiótico, codificada por el gen *dhfrA* ubicado en un transposon pero también encontrado en plásmidos o en el cromosoma.

Se han descrito tanto para las sulfamidas como para el TMX alteraciones en la permeabilidad de la membrana celular que impiden que dichos compuestos alcancen concentraciones intracelulares adecuadas para su función mediadas por genes

localizados en el cromosoma así como la sobreproducción de las enzimas inhibidas por dichas drogas codificadas también por genes localizados a nivel cromosómico.

Otro mecanismo consiste en el desarrollo de organismos autotrofos que poseen requerimientos de factores de crecimiento diferentes a los de la cepa salvaje. Estas mutantes exigen sustratos que normalmente son sintetizados por las enzimas "blanco", en consecuencia si dichos sustratos se encuentran disponibles en el medio, los microorganismos son capaces de crecer a pesar de la inhibición de la enzima correspondiente. Este es el caso de las bacterias que pierden la timidilato sintetasa en la vía que bloquea el TMX y se vuelven "timidino-dependientes" y no pueden sintetizar timidilato en la forma usual requiriendo el suministro exógeno de timidina para sintetizar timidilato por las vías de salvataje por lo cual son muy resistentes al TMX. Los genes que codifican estas alteraciones pueden estar localizados tanto en plásmidos como a nivel cromosómico.

#### **4.1.7 Resistencia Al Cloranfenicol, Tetraciclinas Y Rifampicina**

La enzima **Cloranfenicol** acetiltransferasa es quien media la resistencia primaria al cloranfenicol tanto en bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Está inhibición enzimática del cloranfenicol se da a nivel intracelular y codificada por genes localizados en plásmidos o en el cromosoma. A pesar de la homología en el sitio activo de la enzima, existe considerable variabilidad entre las cloramfenicol acetiltransferasas de las distintas especies microbianas. Además se ha descrito en *E. coli* resistencia mediada por plásmidos consistente en un decremento en la permeabilidad al cloranfenicol. Y también alteraciones en el blanco ribosomal que impide la acción del cloranfenicol.

El mecanismo principal de **resistencia a la tetraciclina** encontrado en los gérmenes entéricos Gram-negativos es el resultado de una disminución en la concentración intracelular de la droga por **incremento en el Eflujo** -Eflujo activo- de la misma

relacionado con la producción de una proteína codificada en genes llamados *tetA*, *tetK*, *tetL* (los 2 últimos descriptos en plásmidos en *S. aureus*) de la membrana interna que promovería la extrusión de la droga hacia fuera en un proceso dependiente de energía. Los genes determinantes de este tipo de resistencia están localizados a nivel cromosómico-*fef/4-*, en plásmidos y frecuentemente en transposones. Los genes determinantes de la resistencia a tetraciclinas son generalmente inducibles por concentraciones subinhibitorias de tetraciclina. Además de este tipo, se ha descrito resistencia mediada por un mecanismo - posiblemente una proteína- que interfiere con la unión de la tetraciclina a los ribosomas codificada por el gen *tetM*, un gen ubicado tanto en cromosomas como en plásmidos ampliamente disperso en los gérmenes Gram-positivos y también en *Micoplasma*, *Ureaplasma*, *Campylobacter*, y *Neisseria spp.*

**La Rifampicina** actúa inhibiendo la síntesis bacteriana de RNA mensajero al inhibir a la subunidad beta DNA dependiente de la RNA polimerasa, previniendo el inicio de la transcripción. La **resistencia a la Rifampicina** en los *Staphylococcus* está mediada por una mutación de la RNA polimerasa con una subunidad beta DNA dependiente con menor afinidad para la Rifampicina. El grado de generación de este tipo de resistencia es alto, sus genes determinantes están localizados en el cromosoma y es de carácter inducible.

## **4.2 DESCRIPCIÓN DE LOS PATÓGENOS INTRA HOSPITALARIOS RESISTENTES A LOS ANTIBIÓTICOS**

### **4.2.1 Cocos Gram+ Resistentes**

#### **4.2.1.1 Estafilocos resistente a meticilina / oxacilina (*samr*) y a vancomicina (SAVR)**

El *Staphylococcus aureus*, es el patógeno más frecuentemente aislado de las

infecciones nosocomiales en USA. y es el germen más comúnmente aislado en neumonía nosocomial y en las infecciones de las heridas quirúrgicas (25), también es causa frecuente de las bacteriemias nosocomiales, infecciones de piel y partes blandas e infecciones asociadas a catéteres y endocarditis (49).

El SAMR, es primordialmente nosocomial, predominante en pacientes quienes residían en hospicios o tuvieron una previa larga estancia hospitalaria (50). Reportes más recientes han sugerido que el SAMR, empieza a ser encontrado como un verdadero patógeno adquirido en la comunidad, especialmente en pacientes con incrementado riesgo de colonización estafilocócica (51-52).

En los últimos años la epidemiología de la infección por cocos Gram +, ha cambiado, la frecuencia de bacteriemias adquiridas en la comunidad y nosocomiales se ha incrementado.

El *S. aureus*, produce el 16% de la infecciones bacteriémicas nosocomiales, seguido por el estafilococo coagulasa negativo, 29% de aquellos cultivos son SAMR (53). En Inglaterra la proporción de infecciones causadas por *SAMR*, se ha incrementado en 4 veces durante el periodo de 1994 a 1998.

El rol principal de los cocos Gram +, como causa de bacteriemias nosocomiales, es ilustrado en el estudio SCOPE (Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic importance Project), desarrollado en 49 hospitales de los E.E.U.U. (53) De abril de 1995 hasta abril de 1998, las tres más comunes causas de bacteriemias nosocomiales fueron: estafilococo coagulasa negativo (SCN), *S. aureus*, y enterococo. Los cocos Gram + fueron aislados en el 64% de los 10.617 episodios de bacteriemias nosocomiales, 80% de los 3.908 cultivos de SCN, causante de bacteriemias nosocomiales fueron resistente a la metilina y otros betalactámicos, y el 29% de los 1.928 cultivos de *S. aureus*.

La susceptibilidad a la meticilina, difiere significativamente entre los estafilococos, con un rango de 23.7% para el *S. aureus* y 59.1% para el SCN y resistencia cruzada a todos los demás betalactámicos.

En el programa SENTRY (54), de susceptibilidad antimicrobiana de hemocultivos, en Europa durante el periodo de 1997 a 1998, todos los estafilococos demostraron una total susceptibilidad a la vancomicina, e igual susceptibilidad a la teicoplanina, excepto para unos pocos cultivos de estafilococo coagulasa negativo resistente a meticilina, los cuales demostraron una resistencia intermedia. Pocos SAMR fueron sensibles a ciprofloxacino, sin embargo el 89.6% de los estafilococo aureus sensible a meticilina (SAMS) y el 86% de los SCN sensibles a meticilina, fueron sensibles a ciprofloxacino. Una disminuida susceptibilidad a todas las otras drogas testeadas, fue alta entre los estafilococos resistentes a meticilina, 60% de toda la población metilino resistente fue asociada con resistencia cruzada a gentamicina.

Los factores de riesgo asociados con bacteriemias causadas por SAMR, incluyen: uso previo por largo tiempo de antibióticos, prolongada hospitalización, presencia de catéter central, severa enfermedad de base y colonización nasal con SAMR.

Romero y Vivas et al (55), compararon episodios de bacteriemias por *S. aureus* en 100 pacientes infectados con organismos susceptibles a meticilina con 84 pacientes infectados con SAMR. En el análisis de multivariable, la infección causada por SAMR tuvo una más alta mortalidad que las infecciones causadas por *S. aureus* susceptibles a meticilina (58 % vs 32% respectivamente).

Por más de 30 años el SAMR, ha permanecido susceptible a los glicopéptidos (vancomicina y teicoplanina) (7-57), pero recientemente se han reportado fallas en el tratamiento con vancomicina en pacientes con infecciones causadas por SAMR, en USA, UK, Japón y Francia (7-56-58). EÍE-SAMR-15, es una cepa virulenta que parece

ser totalmente susceptible a la vancomicina en el antibiograma convencional (56,59) pero que clínicamente se asocia a fallas en el tratamiento con vancomicina. En el estudio de Burnie J y colaboradores (56), se describe una reciente serie de casos reportados de fallas en el tratamiento de septicemias causadas por un cepa epidémica de SAMR en USA, Japón y Francia, ha permitido realizar un análisis retrospectivo de esta situación: 1) aunque aparece susceptibilidad in vitro total a la vancomicina en el antibiograma convencional, el E-SAMR-15 fue capaz de producir resistencia a la vancomicina; 2) los 42 casos de septicemia fueron causadas por el cultivo epidémico de SAMR-15 (E-SAMR-15); y 3) que la mortalidad fue baja en los pacientes cuyos gérmenes eran susceptibles a rifampicina y que por tanto fueron tratados con tratamientos combinados de vancomicina más Rifampicina. Esto tiene un gran significado clínico, en ausencia de terapia combinada con rifampicina, la mortalidad se incrementa del 4 al 78%. Este estudio sugiere, que un factor fácilmente detectable del resultado clínico en infecciones graves que amenazan la vida, es la susceptibilidad de los estafilococos aureus a otros antibióticos, particularmente a la rifampicina, este antibiótico tiene una buena penetración tisular y un significativo impacto en la mortalidad, al momento la mayoría de los SAMR son susceptibles a rifampicina.

Es esencial monitorizar la sensibilidad no solo a la vancomicina sino también a la rifampicina y realizar rigurosas medidas de control de infecciones cruzadas y fomentar la búsqueda de cultivos de SAMR, resistente a rifampicina (60).

#### **4.2.1.2 Enterococo multi - resistente. epidemiología y características de la resistencia.**

Enterococcus spp, es el 4to. germen más frecuentemente aislado y asociado con las infecciones adquiridas en hospital, representando el 10% de los aislamientos, son causa común de infecciones del tracto urinario, de las heridas quirúrgicas y bacteriemias en un 16%, 12% y 9% de los aislamientos respectivamente (25).



Los enterococos son muy resistentes, y sobreviven en las manos del personal hospitalario y en los instrumentos del medio ambiente hospitalario. Una vez establecidos como parte de la flora gastrointestinal de los pacientes o de los trabajadores de la salud, las especies resistente pueden persistir por meses. Cuando el paciente esta recibiendo antibióticos activos contra otra flora intestinal, a los cuales el enterococo es resistente, las concentraciones de enterococo se incrementan y se transforman en el campo fértil para la aparición de la resistencia (26).

Los enterococos son completa o relativamente resistente a penicilinas, cefalosporinas y clindamicina y son resistentes a los aminoglucósidos dependiendo de los niveles séricos.

La resistencia a penicilinas del *E. faecalis* es mediada por la producción de B-lactamasas y han sido reportados en pequeños brotes nosocomiales (27-28). La resistencia a las cefalosporinas es causada por su pobre afinidad a las PBPs enterocócica.

Los bajos niveles de resistencia a los aminoglucósidos es atribuida a la incapacidad de aquellos agentes a penetrar en la pared del enterococo. La actividad de los aminoglucósidos es incrementada con la presencia de drogas que actual sobre la pared bacteriana, tales como la ampicilina o vancomicina (29).

Los enterococos con alto nivel de resistencia a *gentamicina* (*High level gentamicin resistanse, HLGR*) se presenta en mas o menos un 60% de los enterococos de hospitales, pero la resistencia aparece a ser más alta asociada a infección nosocomial (32). Los enterococos HLGR son altamente resistentes a todos los otros aminoglucósidos de uso clínico, con la excepción de la estreptomina, la cual tiene una actividad conservada contra una minoría de enterococos HLGR. No se ha demostrado actividad sinérgica bactericida sobre el enterococo, cuando aminoglucósidos son combinados con penicilina o vancomicina (33).

En 1986, la resistencia a la vancomicina por parte del *E. faecium* fue descrita en dos aislamientos en Francia (39). En 1998, más del 20% de los enterococos aislados reportados por el National nosocomial infection surveillance system de los Estados Unidos (NNISS), fueron resistentes a vancomicina, la cual es 50% más alta que la reportada en el periodo 1993-1997 (40). Estos son resistentes a todas las penicilinas, imipenem e inhibidores de betalactamasas (30-31).

La prevalencia de enterococo resistente a glicopéptidos: *vancoresistente (EVR)*, se ha incrementado significativamente en los últimos años, permanece baja en infecciones adquiridas en la comunidad en USA, pero alta en Europa, debido a un marcado aumento en el uso de vancomicina a nivel hospitalario, contra el *S. aureus* meticilino resistente (SAMR) establecida en 1980. Desde 1989 a 1998, la proporción de aislamientos de enterococos en UCIs, que fueron resistente a vancomicina, se ha incrementado del 0.3% al 23.9% (34-35).

La colonización e infección con EVR, afecta primariamente en forma moderada a severa, a los pacientes y enfermeros en los cuidados agudos de los hospitales. Así la mayoría de los reportes son UCIs, unidades de transplante, salas oncológicas, diálisis ambulatorias (41).

Algunos factores de riesgo para la colonización o infección por EVR, incluyen: edad avanzada, severidad de la enfermedad de base, malignidad hematológica, neutropenia, cirrosis, reciente cirugía intraabdominal, diálisis, infección nosocomial previa, presencia de úlceras o escaras sacras de presión (42-43). La exposición a cefalosporinas de amplio espectro, vancomicina, antibióticos con actividad anti-anaeróbica

(21-26-36-37-44), larga estadía en hospitales y UCIs, uso de alimentación enteral o sucralfate y transplante de hígado que requiere de reexploración quirúrgica (37-38). En el análisis de multivariable, el más común factor de riesgo del huésped asociado con infección debido a EVR, fue la severidad de la enfermedad de base.

La colonización con EVR, generalmente precede a la infección, porque hay 10 veces más pacientes colonizados que infectados (45). Boyce y colaboradores (46), reportaron un brote monoclonal de *E. faecium* en una UCI, encontrando que el principal factor de riesgo para colonización con EVR, fue la proximidad a un caso o la exposición a las manos de un trabajador de la salud, quien participó en el traslado o transporte del paciente Índice. La cepa causante del brote epidémico fue recobrada en 26 (28%) de 92 cultivos de muestras tomadas del medio ambiente en la habitación de los pacientes, la contaminación del medio ambiente fue significativa, y es más probable de ser detectada en cuando los pacientes presentan diarrea. Aquellos resultados sugieren que en las UCIs, la diseminación primaria del EVR es por *transmisión cruzada*.

Bonten y colaboradores (13-44), confirman aquellos hallazgos en estudios prospectivos de pacientes colonizados y de contaminación de medio ambiente con EVR en 16 camas de UCIs. El 24% de los pacientes estaban colonizados cuando fueron admitidos a UCIs. La colonización de las partes del cuerpo fue persistente aún con la piel intacta (75% de los cultivos de la piel del brazo permanecieron positivos). La contaminación ambiental fue común, pero en pequeña cantidad y fue más transitoria que los sitios de colonización del cuerpo de los pacientes, al igual que el estudio de Boyce, la transmisión cruzada, parece ser, el principal mecanismo de la diseminación del EVR entre las UCI médicas, explicando el 85% de la colonización adquirida.

En otro estudio, Bonten y colaboradores (47), identifican una variable adicional importante a la epidemiología de la colonización e infección por EVR en UCIs: la "*presión de colonización*". Esta variable fue definida como la proporción de pacientes colonizados con EVR durante un periodo de tiempo dado.

En conclusión la capacidad de colonización e infección de EVR, se debe a su capacidad de sobrevivir en el medio ambiente, el cual es un importante reservorio, siendo capaz de sobrevivir hasta 24 horas con una mínima reducción de las colonias, además son

relativamente resistentes a morir por el calor y ser removido por el lavado con un suave jabón (48).

Weinstein y colaboradores notaron que el EVR, posee una triple amenaza a los pacientes hospitalizados. Ellos son capaces de colonizar el tracto gastrointestinal y la piel de los pacientes, presentando un riesgo similar que los bacilos G-resistente a antibióticos y *S. aureus* meticilino resistente. Ellos también contaminan el medio ambiente hospitalario presentando un riesgo similar al *Clostridium difficile*.

#### **4.2.1.3 Bacilos gram negativos (BGN) resistentes**

Las BGNs, son una causa común de infección en UCIs, particularmente nosocomiales. En el estudio NNISS, el 59% de los cultivos aislados causantes de neumonía nosocomial fueron BGNs aerobios (61). Las BGNs, más frecuentemente aisladas en UCI, son *Pseudomona aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp*, y *Klebsiella spp* (1). Aquellos organismos son cada vez más resistentes a los antibióticos de uso común (1-62-63-64-65), y este problema global de resistencia, hace que el tratamiento de infecciones, sea extremadamente difícil.

##### **4.2.1.3.1 BGNs Resistentes: Enterobacterias**

En los últimos años, se ha visto un incremento en la resistencia a algunos antibióticos (66-67). Esto es evidente especialmente en el caso de las enterobacterias, incluyendo *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y especies de *Enterobacter*, donde algunas cepas han adquirido Betalactamasas de Espectro Extendido (ES-BLs) (65-68), pero también entre las bacterias no fermentadoras de glucosa como son las especies de *Pseudomona* (69), especies de *Acinetobacter* (70), *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia* (71).

La resistencia a antibióticos betalactámicos, producida por los BGNs es principalmente mediada por betalactamasas. Aunque una variedad de betalactamasas han sido

descritas, las pertenecientes a las familias TEM y SHV, son las enzimas más frecuentemente observadas en los miembros de la familia Enterobacteriaceae (72-73).

Las betalactamasas de espectro extendido (ESBLs), son enzimas que producen resistencia a las cefalosporinas de amplio espectro, tales como cefotaxima, ceftriaxone, y ceftazidima y al monobactámico, aztreonam (73-74-75). Son enzimas producidas por algunos BGNs, más comúnmente *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, pero ellas también son detectadas en la *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, y otros miembros de la familia de enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* (76-77-78).

De igual manera las AmpC  $\beta$ -lactamasas, son producidas por algunas especies de *Enterobacter* y *Citrobacter*, las cuales pueden también producir resistencia a cefalosporinas de amplio espectro y aztreonam, al igual que a cefamicinas, tales como el cefoxitin (72-73). Las AmpC  $\beta$ -lactamasas no son inhibidas por el ácido clavulánico u otros inhibidores de betalactamasas.

#### **4.2.1.3.2 BGNS Resistentes: BGNS no fermentadores**

*Pseudomonas aeruginosa*

El rol de la resistencia de la *Pseudomonas aeruginosa*, se fundamenta en que algunos antibióticos son excluidos de la célula de la pseudomona. Esta exclusión fue atribuida a la impermeabilidad de la bacteria, debido a la alteración de una proteína llamada "Opr F", cuya función es formar grandes poros externos en la membrana, esta resistencia actualmente se conoce como Bomba de flujo reflejado o eflujo "Reflected efflux" o sistema MexAB-OprM, el cual es un sistema de bomba que remueve: betalactámicos, cloranfenicol, fluorquinolonas, macrólidos, sulfonamidas, tetraciclina y trimetoprim (79-80) algunas veces está excepto el meropenem (aunque no imipenem) (80-82). Esta forma de resistencia es el principal factor, en el rol de impermeabilidad en la resistencia de la pseudomona (81).

Otros sistemas de eflujo como MexCD-OprJ y MexEF-OprN, confieren resistencia a fluorquinolonas y algunos betalactámicos, el sistema MexXY-OprM, también afecta a los aminoglucósidos (80).

La incrementada impermeabilidad es un mecanismo de resistencia a los aminoglucósidos (83). La Impermeabilidad mutacional es un importante mecanismo de resistencia a carbapenemes y se produce vía pérdida de "OprD", una porina que forma canales estrechos de transmembrana que son accesibles a carbapenem pero no a otros betalactámicos (84). La pérdida de esta porina OprD, es asociada con resistencia al imipenem y reducida susceptibilidad al meropenem.

Una combinación de varios mecanismos de resistencia puede producirse: una mezcla de eflujo, pérdida de la porina OprD e impermeabilidad a los aminoglucósidos, se pueden dar. Así, una pérdida de la porina OprD se ha visto asociada a la aparición de mecanismos de impermeabilidad por eflujo como el MexEF-OprM, con la consiguiente resistencia a tanto, fluorquinolonas e imipenem y reducida susceptibilidad al meropenem (85).

Algunos betalactámicos y aminoglucósidos permanecen activos contra 70 a 98% de *P. aeruginosa* aisladas en USA y UK. Sin embargo la resistencia es más frecuentemente local, más notable en unidades para el manejo de pacientes con quemaduras o fibrosis cística o UCIs. Generalmente, hay una mayor resistencia en cultivos aislados de pacientes hospitalizados comparados con pacientes ambulatorios. Estudios realizados en 1982-1993 y 1999, demostraron pequeños incrementos en la resistencia en cultivos de *P. aeruginosa* en UK (86). No obstante, se ha visto que la resistencia a ciprofloxacino en particular, pero también a piperacilina y gentamicina, ha aumentado recientemente en estudios hechos en USA.

Itokazu y colaboradores (87), compararon organismos resistentes (14.2%) y

susceptibles a ceftazidima (85.9%) obtenidos de un total 6675 cultivos de *P. aeruginosa* aisladas de pacientes de UCIs, en USA durante el periodo de 1990-1993. Los cultivos de *P. aeruginosa* que fueron resistentes a ceftazidima tuvieron una frecuencia alta de resistencia a la gentamicina (54.5% vs 31.7%, en los cultivos susceptibles a ceftazidima), amikacina (26,9% vs 7,8%) e imipenen (26.4% vs 10.1%).

Cuando los cultivos tienen múltiple resistencia mutacional o adquirida, la elección de la terapia es a menudo terriblemente limitada, especialmente porque la mayoría de los médicos, pueden preferir el uso de combinaciones sinérgicas para infecciones graves por *pseudomonas*. Ninguna nueva fluorquinolona ofrece mejor actividad antipseudomónica que ciprofloxacino, y ninguna conserva actividad contra cultivos resistentes a esta quinolona. Cuando se sospecha la existencia de resistencia múltiple mutacional, la ***tobramicina y el meropenen***, son los antibióticos que más probablemente conserven actividad, porque ellas son el aminoglucósido y el betalactámico, que tienen la mejor actividad inherente contra *P. aeruginosa*, siendo el meropenen el más activo carbapenen.

Hay situaciones en las cuales todas las alternativas de combinaciones antimicrobianas de betalactámicos, aminoglucósidos y quinolonas, están perdidos. Aquí la polymyxina permanece como la droga de última instancia, a pesar de su significativa toxicidad, ha sido usado con algún suceso. Levin y colaboradores (88) reportaron que el uso de Polymyxin E (Colistin) endovenoso, fue exitoso en 35 (58%) de 60 pacientes tratados con infecciones por *Pseudomona* y *Acinetobacter* multiresistentes, aunque fue asociado con una alta frecuencia de fallos terapéuticos superior a 75%, cuando el tratamiento fue usado parra tratar neumonías.

### **Acinetobacter**

Los *Acinetobacter*, son usualmente comensales, pero en las últimas décadas ellos han emergido como un importante patógeno oportunista, especialmente en la escena nosocomial (70).

Datos del NISS, obtenidos durante el periodo 1992-1997, demostró que las especies de *Acinetobacter* causaban el 1 % de las infecciones bacteriémicas nosocomiales y el 3 % de los casos de neumonías en UCO (89). También fue reportado como el séptimo patógeno más común recuperado de los pacientes en UCIs en Europa (Estudio EPIC), donde se lo aisló en el 8 % y 10% de todos los casos de bacteriemia y neumonía respectivamente (63). Ellos usualmente son resistentes a la acción de muchos antibióticos, se diseminan fácilmente de paciente a paciente, son resistentes a la desecación, y así persisten en el medio ambiente por muchos días. Esta característica puede explicar sus propiedades de causar brotes epidémicos prolongados. En años recientes, hay un incremento en la incidencia de *Acinetobacter* resistente a carbapenemes (imipenem, meropenem) (90-91).

La antibioticoterapia es a menudo un problema para estos microorganismos resistentes a carbapenemes y usualmente solo hay dos antibióticos disponibles, que son la polimyxina y la ampicilina/sulbactam.

En el programa SENTRY (92), donde fueron monitorizados los patógenos predominantes y los patrones de resistencia antimicrobiana en infecciones adquiridas en comunidad y nosocomiales en los hospitales de 5 regiones mundiales, se encontró que: La susceptibilidad de especies de *Acinetobacter* a varios antimicrobianos fue diferente en Norte América que en Sur América. Generalmente los cultivos aislados en Canadá y USA, fueron más susceptibles que los de Latino América<sup>93</sup>. Algunas de las más notables diferencias entre aquellas regiones en términos de susceptibilidad a los antibióticos testeados, fueron las siguientes: Ceftazidima, 67% vs 25.9%; piperacilina/tazobactam, 68.5% vs 25%; ciprofloxacino, 69.6% vs 29.7%; amikacina, 87.5% vs 32.2% y tetraciclina 70.7% vs 57.1%, en Norte y Sur América respectivamente. Solo los carbapenémicos permanecen altamente activos en ambas regiones, 89.0% y 95.5% de susceptibilidad, respectivamente<sup>93</sup>. La mejor droga para la terapia de *Acinetobacter* en Norte América fue el imipenem (88.0%-95.5%



susceptibles) y meropenem (87.3%-94.1% susceptibles), entre los betalactámicos; y la gatifloxacino (75%-76% susceptibles), entre las fluorquinolonas. En latino-América los carbapenémicos inhiben a más del 80% de los cultivos de Acinetobacter. La tobramycina fue más activa que la amikacina contra especies de Acinetobacter aislados en latino-América, 42.1%-46.6% susceptibles. Las nuevas quinolonas, gatifloxacino y trovafloxacino fueron levemente superiores a la ciprofloxacina en el espectro de potencia clínica contra Acinetobacter (93).

Comparando estos resultados con estudios previamente publicados revelan una tendencia hacia el incremento en la incidencia de resistencia antimicrobiana en los cultivos aislados de Acinetobacter (92-94-95).

La distribución de especies de Acinetobacter no susceptibles a carbapenemes (imipenem, INSA), fue más alta en latino-América (11.4%), que en USA (4.8%) o Canadá (2.7%). Latino-América contribuyó más con cultivos aislados de INSA que USA/Canadá juntos (  $P < 0.0001$ ) (93). El 70% de los INSA aislados fueron *A. Baumannii*, 74% y 60% de los cultivos aislados de INSA fueron de origen nosocomial en USA y latino-América respectivamente. En USA, la amikacina ( $MIC_{50}, 4\mu g/ml$ ) y tobramycina ( $MIC_{50}, 1\mu g/ml$ ), fueron las drogas que tuvieron una buena actividad in vitro contra los cultivos de INSA, inhibiendo 95.7% y 69.6% de aquellos cultivos respectivamente. En contraste en latino-América, no hubo droga con actividad aceptable. Aunque la tetraciclina y el gatifloxacino inhibieron a  $< 40\%$  de los cultivos INSA. Ampicilina/sulbactam y la polymyxina, son una posible opción, corrientemente disponible para el tratamiento de tales infecciones. En consecuencia, los BGNs no fermentadores, especialmente Acinetobacter, representan un problema real, en ciertas regiones geográficas tales como latino-América, donde aquellos cultivos son rutinariamente más resistente a antibióticos<sup>93</sup>. Aquella elevada resistencia puede ser consecuencia a las diferencias que hay en el uso de antibióticos y prácticas en el control de infecciones y climas (96). Previos estudios de vigilancia de resistencia han

demostrado diferencias geográficas en el patrón de susceptibilidad antimicrobiana de las especies de *Acinetobacter* aislados (92-97). Como estas especies de *Acinetobacter* rápidamente desarrollan resistencia a los antibióticos corrientemente disponibles, el desarrollo de nuevos agentes es extremadamente importante, como así también la reutilización de los viejos compuestos. La polymyxina y la ampicilina/sulbactam, son en algunos casos las opciones terapéuticas para el tratamiento de infecciones por *Acinetobacter* multiresistente.

### ***Stenotrophomonas maltophilia***

La *Stenotrophomonas maltophilia*, previamente conocida como *Pseudomonas maltophilia*, o *Xanthomonas maltophilia*, es un común comensal, que fácilmente se aísla en el agua, suelo y aguas servidas (98-99).

Ha emergido como un importante patógeno oportunista en huéspedes inmunocomprometidos, tales como pacientes con cáncer o transplantados, pacientes con enfermedades debilitantes, edad avanzada y pacientes a quienes se les realiza procedimientos invasivos (100-101).

Al igual que otras especies de bacterias no fermentadoras de la glucosa, la *S. maltophilia*, son intrínsecamente resistentes a muchos de los antibióticos comúnmente usados, incluyendo a betalactámicos de amplio espectro (102-103). Ellas producen diversas enzimas que hidrolizan antibióticos, tales como L1 metaloenzimas dependientes del zinc y L2, una cefalosporinasa, la cual es capaz de destruir una importante clase de betalactámicos, tales como carbapenemes y cefalosporinas (104-105).

El tratamiento antibiótico previo, es una importante condición que predispone a la infección y la colonización por *S. maltophilia*, algunos estudios de control de casos,

pero no otros, han identificado al imipenem como un antibiótico que predispone a la infección por *S. maltophilia*, más que otros antibióticos betalactámicos (106-107-108-109).

Carmeli y Samore (110), presentan un estudio donde concluyen que los pacientes tratados con betalactámicos de amplio espectro, tienen un riesgo incrementado para la adquisición de *S. maltophilia*, los pacientes tratados consecutivamente con dos antibióticos (ceftazidima e imipenem) tienen un riesgo más alto que los pacientes tratados con un solo antibiótico. Este excesivo riesgo puede estar relacionado con una estancia hospitalaria prolongada, larga duración del tratamiento antibiótico e incrementada severidad de la enfermedad.

La *S. maltophilia* también rápidamente desarrolla resistencia a quinolonas, por mutaciones en las proteínas externas de su membrana.

Recientemente Zhang y colaboradores (111), demostraron que hay un mecanismo de eflujo reflejado en la resistencia adquirida a multidroga por parte de la *S. maltophilia*.

El trimetoprim sulfametoxazol (TMP/SMZ), ha sido la droga de elección para el tratamiento de infecciones por *S. maltophilia*. Aunque el (TMP/SMZ), ha demostrado ser el más potente antibiótico contra esta bacteria, la resistencia ha emergido (101-112-113-114).

En el programa SENTRY, las infecciones del tracto respiratorio por *S. maltophilia*, fueron las más comúnmente reportadas, en todas las regiones. La mayoría de los cultivos aislados en estudio SENTRY, fueron susceptibles a TMP/ SMZ y ticarcilina + ácido clavulánico, estos datos están de acuerdo con estudios previos (103-113). La frecuencia de resistencia a la droga de elección (TMP/SMZ), varía de un 2% en Canadá y latino América, a un 10% en Europa. Varios otros investigadores han

reportado resistencia a TMP/SMZ (101-103-106-114).

Otras drogas con potencial valor terapéutico, tienen una alta resistencia: ticarcilina + ácido clavulánico, 10%-29% de resistencia; gatifloxacino, 2%-15% y trovafloxacino, 2%-13% .Las fluorquinolonas han sido consideradas como una posible opción para el tratamiento (114-115). La actividad de las nuevas fluorquinolonas es acrecentada en comparación con la ciprofloxacina, esto confirma los resultados de previos estudios (103-116-117). La frecuencia de resistencia a la gatifloxacina de las *S. maltophilia* aisladas estuvo en el rango de sólo 2% en Europa y 15% en Canadá. Este estudio confirma previos reportes de que la ticarcilina+ácido cavulánico es el más activo de los betalactámicos (103-114).

#### ***4.3 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LAS INFECCIONES POR BACTERIAS RESISTENTES A LOS ANTIBIÓTICOS***

Varios factores contribuyen a la transmisión cruzada y emergencia de patógenos resistente a antibióticos:

Primero, ***la naturaleza urgente de los cuidados críticos***, a menudo no permite una práctica de técnicas de asépticas o lavado de manos, la evidencia sugiere que los patógenos resistente a antibióticos son transmitidos de paciente a paciente (flora exógena) por vía de manos no lavadas de los trabajadores de salud (17).

Segundo, ***el estado de las defensas del huésped***, la colonización de los pacientes críticos con patógenos resistentes a los antibióticos, puede conducir a la infección clínica por la ruptura de las defensas normales del huésped.

Los pacientes de UCIs, son particularmente susceptibles a sufrir de una infección nosocomial porque las barreras normales, mucosas y piel, están comúnmente

comprometidas por el uso de *dispositivos invasivos*. Por lo que la alta incidencia de infección nosocomial en pacientes críticos se correlaciona con el uso de *dispositivos invasivos*, tales como tubos endo-traqueales, catéteres vasculares, sondas vesicales (14,15,18). Además, los pacientes críticos, tienen a menudo una *severa enfermedad de base* (diabetes, EPOC, cirrosis), inmunodeficiencias, malnutrición e historias de frecuentes hospitalizaciones. Este tipo de pacientes son más propensos a ser colonizados o infectados por patógenos resistentes a antibióticos.

En el estudio realizado por Peña et al, los factores de riesgo más importantes para la diseminación de *K. Pneumoniae* productora ESBL identificados mediante análisis univariado fueron el tipo de **atención brindada al paciente** (*catéter arterial, ventilación mecánica, sonda vesical*) y **la gravedad clínica de la enfermedad** (16). La administración de antibióticos y la alimentación parenteral total, también fueron identificados como factores de riesgo, pero con menor significado estadístico. En el análisis multivariado, la utilización de sonda vesical (OR 3,5; IC 95%, 1,2-10,3) y de ventilación mecánica (OR, 4,6; IC 95%, 1,1 - 19,3) fueron los únicos factores de riesgo significativo. Estos sugieren que el tipo de atención médica es más importante que la administración de antibióticos en la diseminación de estas infecciones.

Tercero, el **uso previo de antibióticos**, ha sido identificado, como un importante factor en la emergencia de infecciones bacterianas resistente a antibióticos en UCIs (19-20-21-22). Varios investigadores han demostrado, la amplia asociación entre el uso previo de antibióticos y la emergencia de resistencia antibiótica en los hospitales (8-9-23-24). Así tomemos por ejemplo que los factores de riesgo específico para la aparición de infecciones causadas por gérmenes productores de beta-lactamasas de espectro extendido (extended spectrum beta-lactamasas, ESBL), especialmente *K. pneumoniae*, son la administración previa de antibióticos, especialmente cefalosporinas de tercera generación, y la administración de aminoglucósidos que también han sido relacionada con el desarrollo de resistencia asociada a ESBL (10-11).

En el trabajo de Trouillet y colaboradores (12) se examinaron 135 episodios consecutivos de neumonía asociada a ventilador (NAV), de los cuales 77 (57%) fueron causados por una bacteria potencialmente resistente a antibióticos (*S. aureus* resistente a meticilina, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *S. maltophilia*) y hallaron que al menos 7 días de ventilación mecánica y el uso previo de antibióticos de amplio espectro (cefalosporinas de 3era. generación, fluorquinolonas, carbapenemes o una combinación) fueron el más importante factor de riesgo asociado con el desarrollo de NAV , causada por patógenos resistentes a antibióticos.

Cuarto, entre los factores que también se encuentran relacionados a la aparición de cepas multiresistentes, la *prolongada permanencia hospitalaria* (13).

#### **4.4 MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE INFECCIONES.**

Para prevenir y controlar la aparición y diseminación de gérmenes resistentes es fundamental tener conocimiento de su existencia. Por lo tanto, es importante contar con un laboratorio de bacteriología eficiente.

##### **4.4.1 Medidas generales de control de infección**

###### **4.4.1.1 Higiene de manos.**

El lavado de manos parece ser la medida más importante en los brotes causados por gérmenes resistentes. Es todavía, considerada la más importante y efectiva medida de control de infección para prevenir la transmisión horizontal de patógenos nosocomiales. Se calcula que en promedio un lavado de manos eficientes puede reducir en un 40% la transmisión de infecciones. (118-119).

Varios investigadores han demostrado el beneficio del lavado de manos, como medida para disminuir la diseminación de infecciones nosocomiales (120-121).

###### **4.4.1.2 Uso de guantes y bata**

En adición al lavado de manos, el uso de guantes y batas han demostrado también,

reducir la transmisión horizontal de bacterias patógenas específicas (45-122). La utilización de guantes disminuye la circulación de gérmenes, previene la contaminación del ambiente y aumenta ligeramente la eficacia del lavado de manos.

Está demostrado que las prácticas de control de infección como, lavado de manos, aislamiento de pacientes colonizados o infectados con EVR, y uso apropiado de guantes y bata, son las más efectivas prácticas en disminuir la transmisión horizontal del EVR y otros patógenos nosocomiales, cuando se combina con un uso controlado de antibióticos (123-124-125).

En teoría, el aislamiento previene la transmisión a través de un portador, especialmente cuando los reservorios ambientales son importantes, disminuye la cantidad de personas en contacto con pacientes colonizados o infectados y mejora la práctica de lavado de manos.

#### **4.4.1.3 Vigilancia Epidemiológica**

Son muy importantes para el análisis de la dinámica de la diseminación de gérmenes resistentes. También ayudan a identificar con mayor precisión los factores de riesgo para la adquisición de infecciones por gérmenes resistentes. La mayoría de los pacientes con patógenos resistentes está colonizado, pero no infectado por estos gérmenes. Por lo tanto, los cultivos de vigilancia epidemiológica permiten la identificación de los individuos colonizados, y así brindan la oportunidad de poner en práctica intervenciones de control tempranas, antes de que desarrollen infecciones clínicas. Mediante los estudios de vigilancia de hisopados rectales, Peña et al, encontraron que después de 30 días el 80% de los pacientes involucrados en un brote causado por *K. Pneumoniae* productora de ESBL, estaban colonizados por esta bacteria (16).

## **4.5 RACIONALIZACIÓN EN LA ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIÓTICOS**

La racionalización en la administración de antimicrobianos durante un periodo definido, se ha asociado a una disminución de la prevalencia endémica o epidémica de gérmenes resistentes. Estas intervenciones están dirigidas a disminuir la presión de selección para la aparición de patógenos resistentes. Se han utilizado varias estrategias para racionalizar el uso de antibióticos:

### **4.5.1 Restricción en la administración**

En esta intervención una clase de antibióticos es sustituida por otra. La elección se basa en el germen que esta causando el problema de resistencia. Cuando están involucrados bacterias productoras de ESBL, se debe restringir la administración de cefalosporinas y administrar compuestos con inhibidores de betalactamasas. En un estudio (126), que muestra la restricción de cefalosporinas en un brote de *K. pneumoniae* resistente a ceftazidima, dicha restricción se asoció con una disminución del 44% en la prevalencia de aquella bacteria en todo el hospital y del 87% en la UCI.

### **4.5.2 Rotación y cambios de antimicrobianos**

Es una medida muy compleja porque requiere un alto nivel de adherencia entre todos los profesionales de la salud y una práctica muy coordinada. Gould (127), presentó un régimen ideal con la administración en secuencia de carbapénicos, cefalosporinas de 3era y 4ta generación e inhibidores de betalactamasas.



## **5. METODOLOGIA**

### **5.1 DISEÑO METODOLÓGICO**

Se realizó un estudio clínico retrospectivo, para evaluar el estado actual de la resistencia antimicrobiana en el servicio de Medicina interna del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo con base en los resultados de hemocultivos y urocultivos en el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2003 al 31 de diciembre del 2005 para hemocultivos y del 1 de enero del 2003 al 30 de junio del 2006 para urocultivos.

### **5.2 POBLACIÓN Y MUESTRA**

El estudio incluyó todos los hemocultivos positivos y urocultivos con recuento de colonias > a 100000 unidades formadoras de colonia en el servicio de Medicina Interna de el Hospital universitario de Neiva durante el período comprendido en el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2003 al 31 de diciembre del 2005 para hemocultivos y del 1 de enero del 2003 al 30 de junio del 2006 para urocultivos .

### **5.3 VARIABLES UTILIZADAS**

Sensibilidad en porcentaje del microorganismo frente a los diferentes antimicrobianos con espectro para el mismo.

### **5.4 PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se tomaron los hemocultivos y urocultivos positivos de la base de datos del laboratorio de microbiología en el periodo anotado. Se analizaron los resultados en epi info version 2006.

### **5.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Aislamientos menores a 5 por año.

## 6. RESULTADOS

### 6.1 HEMOCULTIVOS

Se incluyeron un total de 110 hemocultivos positivos para microorganismos Gram. positivos en el periodo comprendido entre el primero de enero de 2003 hasta el 30 de junio del 2005.

La distribución porcentual y en numero fue: 42 aislamientos para S.Aureus (39%), 28 para S. haemolyticus (25%) y 26 para Staphylococcus Epidermidis (24%) siendo el restante para otras especies de estafilococos coagulasa negativo. (Ver **figura 1**).

Se encontró una clara tendencia del estafilococo aureus a la resistencia de los múltiples antimicrobianos, permaneciendo intacta la sensibilidad a rifampicina y vancomicina (100%). (Ver **figura 2**.) Para distribución por años (ver **figura 3**). La sensibilidad global a los diversos antimicrobianos fue la siguiente:

Ampicilina sulbactam 45%

Cefazolina 44%

Ciprofloxacina 55%

Clindamicina 58%

Eritromicina 56%

Gentamicina 62%

Oxacilina 45%

Tetraciclina 77%

Trimetoprim sulfa 92%

El perfil de sensibilidad del estafilococo epidermidis por año puede verse en la ver

**figura 4.** El perfil global fue así. (**Ver figura 5**):

Ampicilina sulbactam 28%  
Cefazolina 32%  
Ciprofloxacina 71%  
Clindamicina 44%  
Eritromicina 28%  
Gentamicina 74%  
Oxacilina 32%  
Rifampicina 74%  
Tetraciclina 44%  
Trimetoprim sulfa 52%  
Vancomicina 90%

La sensibilidad a los diversos antimicrobianos del estafilococo Haemolyticus puede verse en la **figura 6**. El perfil global fue el siguiente. (**Ver figura 7**):

Ampicilina sulbactam 31%  
Cefazolina 26%  
Ciprofloxacina 56%  
Clindamicina 57%  
Eritromicina 32%  
Gentamicina 46%  
Oxacilina 26%  
Tetraciclina 43%  
Trimetoprim sulfa 50%  
Vancomicina 80%

En cuanto a microorganismos Gram. negativos se tomaron 67 hemocultivos cuya distribución de aislamientos fue la siguiente: 19 de Acinetobacter Baumannii (29%),

17 de Klebsiella Pneumoniae (25%), Enterobacter 6 (9%), 6 de Salmonella sp (9%), 5 de E. Coli (5%), 4 de Pseudomonas Aeruginosa (4%), 10 de otros (15%). (**Ver figura 8**).

El perfil de multiresistencia de Acinetobacter Baumannii fue evidente al igual que en otras series observándose sensibilidad menor del 50% a la mayoría de antimicrobianos, con una sensibilidad de 74% y 78% a imipenem y meropenem respectivamente. (**Ver figura 9**.)

Con Klebsiella Pneumoniae se observó una resistencia del 100% a ampicilina y ampicilina sulbactam, sensibilidades intermedias a cefalosporinas de primera, tercera y cuarta generación, conservando buena sensibilidad a ciprofloxacina, carbapenems y piperacilina tazobactam. (**Ver figura 10**). 53% de estas cepas son BLES positivas.

El Enterobacter Cloacae muestra sensibilidad alta (100%) a carbapenems y amikacina, con sensibilidades intermedias a ciprofloxacina y piperacilina tazobactam (67%), sensibilidad a Cefepime y ceftriaxona del 50%, y baja sensibilidad a gentamicina y trimetoprim sulfa y gentamicina. Ampicilina y ampicilina sulbactam tuvieron resistencia del 100%. (**Ver figura 11**). Con respecto a E.Coli solo mostró baja sensibilidad a ampicilina y ampicilina sulbactam 25%. (**Ver figura 12**). Pseudomonas Aeruginosa mostró sensibilidad del 100% a carbapenems, cefepime y amikacina, ciprofloxacina y piperacilina tazobactam tuvieron sensibilidad de 75%. (**Ver figura 13**) Salmonella sp por su lado se observó multisensible (100%), excepto a ampicilina y ampicilina sulbactam. (**Ver figura 14**.)

## **6.2 UROCULTIVOS**

Se obtuvieron un total de 357 urocultivos positivos con recuento de colonias significativo (>100.000 ufc) entre el tiempo comprendido entre enero del 2003 hasta el 30 de junio del 2006.

Se distribuyo el estudio por servicios: consulta externa 83, urgencias 130 y sexto piso 144.

El área de **consulta externa** muestra el 75% de los aislamientos correspondió a E. Coli, 10% a Klebsiella Pneumoniae y 6% a enterobacter. (**Ver figura 15.**)

El perfil de sensibilidad de E.Coli (**ver figura 16.**) mostró una sensibilidad baja a fármacos de primera línea como con resistencias de 67% para ampicilina, 51% para trimetoprim sulfa, 38% para ciprofloxacina. Nitrofurantoina mostró sensibilidad del 95%. La sensibilidad a aminoglicosidos y cefalosporinas fue adecuada. Klebsiella Pneumoniae mostró buena sensibilidad a todos los antimicrobianos, pero contrario a E. Coli su sensibilidad a nitrofurantoina fue de 33%. (**Ver figura 17.**) El perfil de sensibilidad antimicrobiana de Klebsiella Oxytoca y Enterobacter Cloacae pueden verse en las **figuras 18 y 19.**

En el area de **urgencias** se encontraron un total de 130 urocultivos positivos, con una distribución porcentual asi: 67% e.coli, klebsiella 12% , 8% klebsiella Oxytoca, 8% Pseudomonas Aeruginosa. (Ver figura 20).

El perfil de resistencia de E.Coli es mucho mas importante observándose 71% a ampicilina, 60% a ampicilina sulbactam, 62% a trimetoprim sulfametoxazol y 45% de resistencia a ciprofloxacina. (ver figura 21.) Klebsiella Pneumoniae y Oxytoca mostraron buena sensibilidad a todos los antimicrobianos ver figuras 22 y 23.

En el **sexto piso** la distribución porcentual fue de 55% para E. Coli, 18% Klebsiella Pneumoniae, 14% Enterobacter, 10% Pseudomonas. (Ver figura 24. )

El perfil de resistencia de E.Coli fue similar al observado en el servicio de urgencias: 89% a ampicilina, 80% a ampicilina sulbactam, 69% a trimetoprim sulfa y 48% a ciprofloxacino. Para el caso de Klebsiella Pneumoniae su perfil de sensibilidad fue similar con menor resistencia a ciprofloxacino. (Ver figura 25 y 26) respectivamente.

## 7. CONCLUSIONES

- El número de aislamientos fue evidentemente mayor para microorganismos Gram (+) que para Gram (-) como se ve a nivel mundial en los últimos años.
- De los microorganismos Gram positivos el *Estafilococo aureus* es el más frecuente, seguido por *S. Haemolyticus* y *S. epidermidis*. Los estreptococos se aislaron ocasionalmente. No se encontraron enterococos.
- La resistencia antimicrobiana del *Estafilococo aureus* ha sido progresiva durante los últimos años, mostrando sensibilidad intermedia para la mayoría de los antibióticos y una metilino resistencia del 55%. Siguen siendo buenas opciones terapéuticas trimetoprim sulfametoxazol, rifampicina y obviamente vancomicina.
- El perfil de resistencia de *S. Epidermidis* es similar a lo reportado en la literatura mundial, con una resistencia a metilina del 78%. Se encontró resistencia del 10% a vancomicina, hallazgo que no se pudo corroborar microbiológicamente.
- *S. Haemolyticus* fue el segundo microorganismo Gram positivo aislado, con un perfil de multiresistencia similar al mostrado por *S. epidermidis*. Resistencia a metilina de 74%. La resistencia a vancomicina desafortunadamente no pudo ser confirmada microbiológicamente.
- Los microorganismos Gram negativos fue el segundo grupo en número de aislamientos. En su orden están: *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y

- Salmonella, E. coli y Pseudomonas.
- Acinetobacter se observa como se describe en la literatura (multiresistente) con una preocupante resistencia a carbapenems que oscilo entre 22 a 24%.
- Klebsiella como segundo germen aislado con más frecuencia muestra una importante resistencia a cefalosporinas y ampicilina sulbactam. Conserva sensibilidad a quinolonas y piperacilina tazobactam.
- El 53% de las cepas aisladas de Klebsiella Pneumoniae expresan beta-lactamasas de espectro extendido (BLES). No encontramos E.Coli productoras de BLES.
- Enterobacter mostró una preocupante resistencia a cefepime, con buena sensibilidad a carbapenems y amikacina.
- Las Pseudomonas aisladas fueron 100% sensibles a carbapenems, con un perfil de resistencia similar al observado en otras instituciones. Se resalta el hecho de que estos aislamientos son de pisos de medicina interna y no de cuidado crítico donde la situación de resistencia es diferente.
- Con respecto a los urocultivos la especie mas frecuentemente aislada al igual que lo reportado en la literatura mundial fue E. Coli, seguida por Klebsiella, enterobacter y Pseudomonas.
- No se aislaron microorganismos Gram positivos en los urocultivos estudiados.
- Es evidente y preocupante la resistencia de E.Coli a fármacos de primera línea como es el caso de trimetoprim sulfametoxazol (>70%) en todos los servicios, ampicilina (>70%) y ciprofloxacina, siendo la resistencia a esta ultima de 38% en consulta externa, 48% en urgencias, y 45% en el sexto piso.

## BIBLIOGRAFIA

Archibald L, Phillips Ib, Monnet D, Megowan JE, Tenover F, Gaynes R. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care units. *Clin Infect Dis* 1997; 24:211-5.

Asensio A et al. Outbreak of a multi-resistant *Klebsiella pneumoniae* in an intensive care unit: antibiotic use as a risk factor for colonization and infection. *Clin Infect Dis* 2000;30: 55

Benz E, Hancock RE. Properties of the large ion-permeable pores formed from protein F of *Pseudomonas aeruginosa* in lipid bilayer membranes. *Biochim Biophys Acta* 1981;646: 298-308.

Bonten MJ, Slaughter 5, Hayden MK, Nathan (2, Van Voorhs 1, Weinstein Ra. External sources of vancomycin-resistant enterococci for intensive care units. *CmH Core Med* 1998;26: 2001-4.

Bergogne-Berezin E, Tenover KI. *Acinetobacter* spp. As nosocomial pathogens: microbiological, clinical and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:148-65.

Burwen DR, Banjeree SN, Gaynes RE and the National Nosocomial Infection Surveillance System. Ceftazidime resistance among select gram-negative bacilli in the United States. *J Infect Dis* 1994;170:1622-5.

Bush E, Jacoby GA and Medeiros AA. Functional classificatory scheme for  $\beta$ -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents*



Chemother 1995;39:1211-1233.

Cohen ML Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era. Science 1992 ;257:1050-5.

Cormican MG, Marshall SA and Janes M Detection of extended-spectrum B-lactamase (ESBL)-producing strains using a new E-test ES/BL screen. J Clin Microbiol 1996;34:1880-1884.

Coudron FE, Moïwa ES and Sonden CC. Occurrence and detection of extended spectrum B-lactamases in members of the family Enterobacteriaceae at a Veterans Medical Center: see also you may find it in Clin Microbiol, 1997;35:2593 -2597.

Chow W Yu W, Shbae DM: Epidemiologic perspectives of enterobacter for the infection control professional. Am J Infect Control 1994;22:195-201.

Fagon JY, Chaste J, Domart J, Trouillet J, Pierre J, Domec C, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture technique. Am Rev Respir Dis 1989;139:877-84.

Floumoy DI, Reinert RL, Belt-Dixon C, Gentry CA. Increasing antimicrobial resistance in gram-negative bacilli isolated from patients in intensive care units. Am J Infect Control 2000;28:244-250.

Gamner L. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee: Guidelines for isolation precautions in hospitals. Part I. Evolution of isolation practices. Am J Infect Control 1996;24:24 -31.

GoId SG, Moellering RC. Antimicrobial drug resistance. *N Engl J Med* 1996;335:1445-53.

Goldman DA, Weinstein RA, Wenzel RP, Tablan OC, Duma RI, Gaynes RP et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial — resistant micro organisms in hospitals. A challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996;275:234-40.

Hanberger IT, García-Rodríguez JA, Gobemado M, Goosens H, Nilson LE, Struelens MI, et al. Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacile in intensive care units in European countries. *JAMA* 1999; 281: 67-71.

Jarvis WR, Edwards IR, Culver DH, et al: Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. *Am J Med* 1991 ;91(suppl 3B):185S-191S.

Jarlier V, Fosset T, Philippon A. Antibiotic susceptibility of aerobic gram-negative bacilli isolated in intensive care units in 39 French teaching hospitals (iCUSTudy). *Intensive Care Med* 1996;22:1057-1065.

Jacoby GA, Medeiros AA. More extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1697-1704.

Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Travelling E. The effect of late-onset ventilator associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest* 1995;108: 1655-62.

Kollef MH, Sharpless IB, Vlasnik I, Pbosque C, Murphy D, Fraser VI. The impact of nosocomial infections on patient outcomes following cardiac surgery. *Chest* 1997;112:666-75.

Livermore DM, B-lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microbiol Rev 1995;8:557-584.

Livermore DM, Yuan M, Antibiotic resistance and production of extended-spectrum beta-lactamases among *Klebsiella* spp from intensive care units in Europe. J Antimicrob Chemother 1996;38: 409-24.

Li XZ Zhang L, Poole E. Interplay between the MexA-MexB-OprM multidrug efflux system and the outer membrane barrier in the multiple antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother 2000;45: 433-6.

Madeira AA. Evolution and dissemination of B-lactamases accelerated by generation of beta-lactamase antibiotics. Clin Infect Dis: 1997;24 (suppl 1):519-545.

Masuda N, Salcagawa E, Gaye S, Gotoh N, Tsujimoto H, Nashino T Substrate specificities of MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY-OprM efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 2000;44: 3322-7.

Mayer EH. Review of epidemic aminoglycoside resistance worldwide. Am J Med 1985;80: 56-64.

Montecalvo MA, Shay DK, Patel P et al: Bloodstream infections with vancomycin-resistant enterococci. Arch Intern Med 1996;156: 1458-1462.

Morris IGI, Shay DK, Hebden JN, et al. Enterococci resistant to multiple antimicrobial agents, including vancomycin. Establishment of endemicity in a university medical center. Ann Intern Med 1995;123:250-259.

Nordman E Ronco E, Naos T, Duport C, Michel-Briand and Labia R. Characterization of Per-1 a novel extended-spectrum beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*.

Antimicrob Agents Chemother 1993;37:962-969.

Ochs MM, McCusker ME, Boiras Z, Elaoek RE. Negative regulation of type 1 aeruginosa outer membrane protein OprI selective for imipenem and basic amino acids. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:1055-1060.

Peña C, Pujol M, Ricart A et al. Risk factors for faecal carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in intensive care units. J Hosp Infect 1997;35:9-16.

Quinn JP. Clinical problems posed by multiresistant non-fermenting gram-negative pathogens. Clin Infect Dis 1998;27:S117-S124.

Quinn JP et al. Clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13(Suppl 1):39.

Spencer RC. An 8 year microbiological survey of the epidemiology, frequency and antimicrobial agent susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* hospital isolates in the United Kingdom. J Antimicrob Chemother 1996;37:295-301.

Spencer RC. The emergence of epidemic, multiple antibiotic resistant *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia* (*Pseudomonas*) *cepacia*. J Hosp Infect 1995;30:453-64.

Studmuister A.E, Quinn JP. Selective imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* associated with decreased outer membrane permeability. Antimicrob Agents Chemother 1988;32:1267-8.

Trouillet I, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guilbault M, Combaux D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. Am

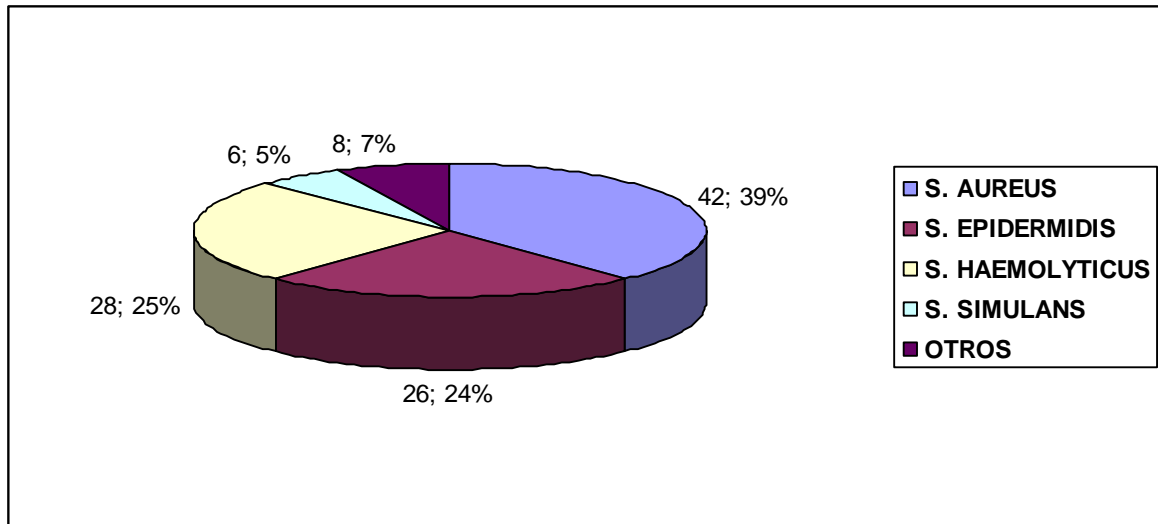
J Respir Care Med 1998;157:531-9. Richards MI, Edwards IR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States National Nosocomial Infection Surveillance System. Crit Care Med 1999;27:887-92.

Vincent JL, Bihari DI, Suter PM, Bruining HA, White 1, Nicolas-C'hanoïn MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study: EPIC International Advisory Committee. JAMA 1995;274:639-44.

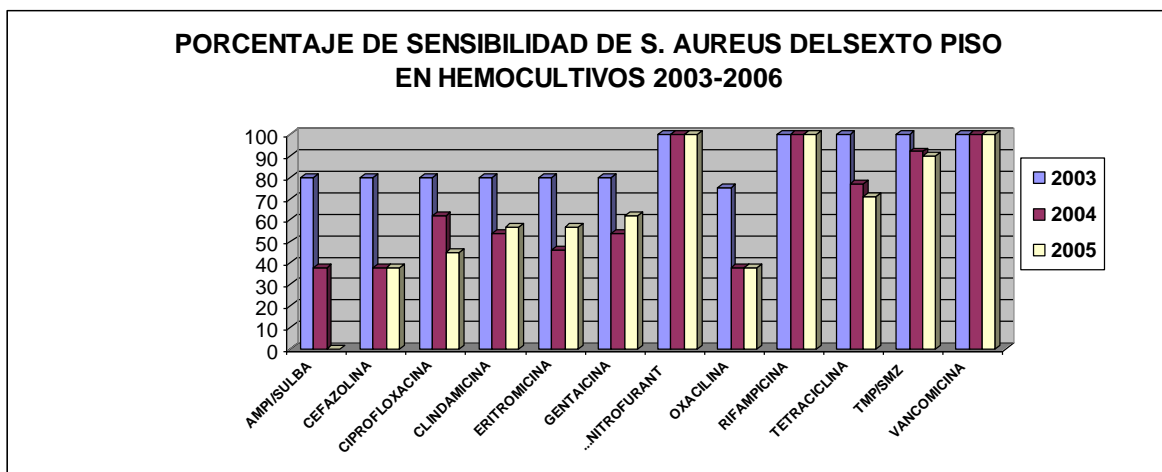
Waldvogel Fa. New resistance in staphylococcus aureus. N Engl J Med 1999;340:556-

# ANEXOS

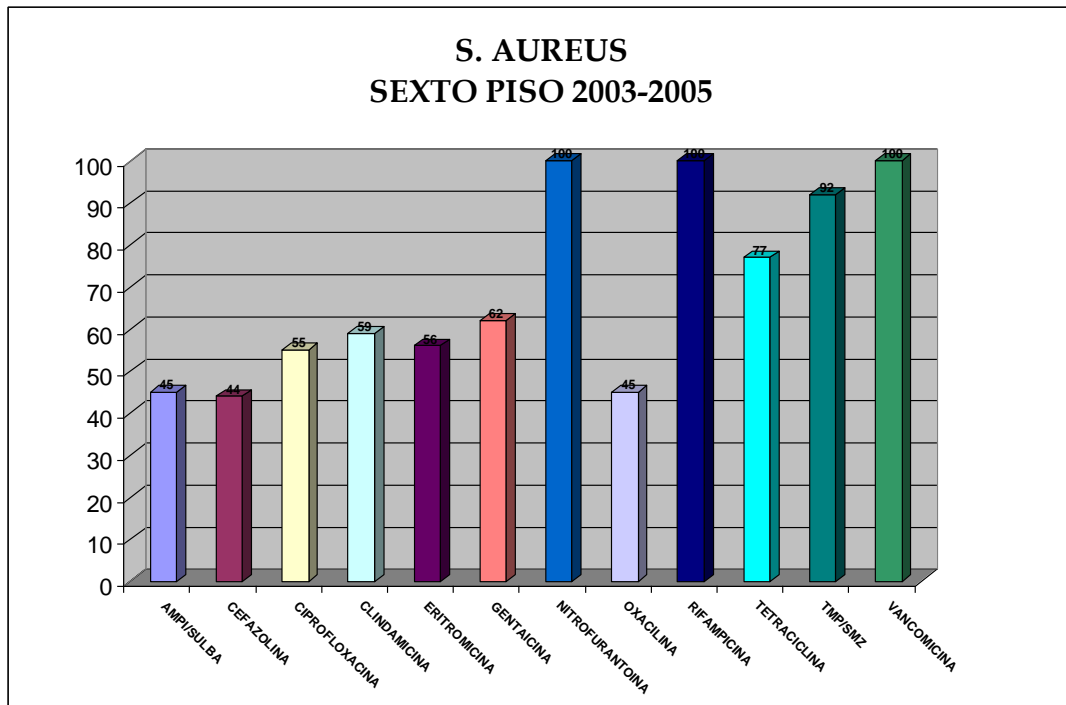
**FIGURA 1. DISTRIBUCION PORCENTUAL AISLAMIENTOS HEMOCULTIVOS PERIODO COMPRENDIDO ENTRE EL 1 DE ENERO DEL 2003 Y 30 DE JUNIO DEL 2006**



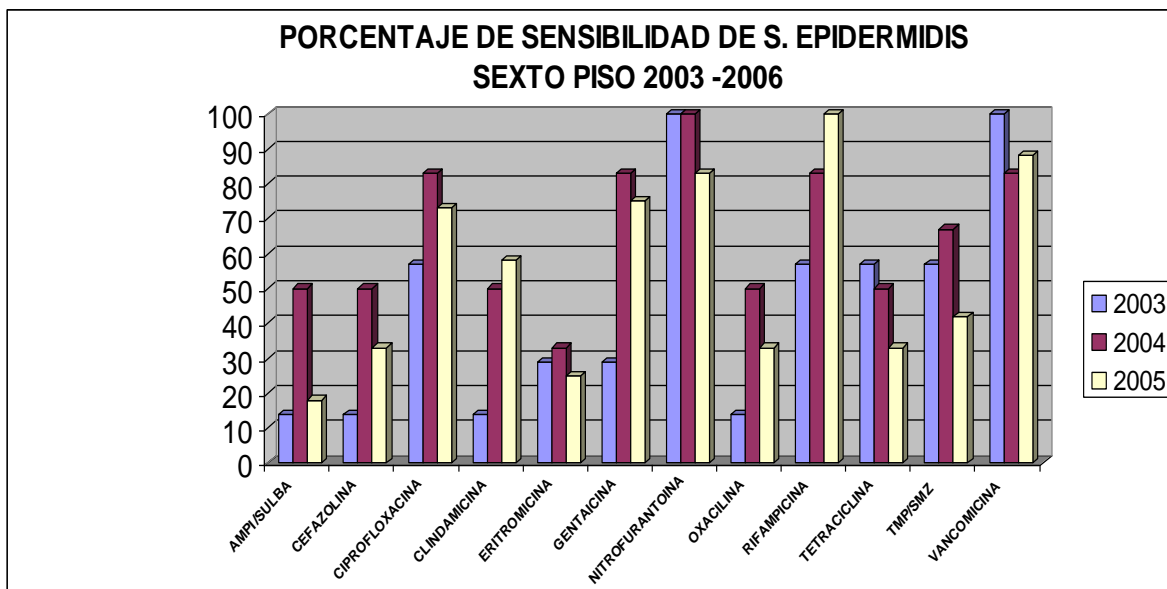
**FIGURA 2. SENSIBILIDAD EN PORCENTAJES DISTRIBUIDO POR AÑOS DE S. AUREUS AISLADO EN HEMOCULTIVOS DEL SEXTO PISO DURANTE EL PERIODO 2003-2006.**



**FIGURA 3. DISTRIBUCION EN PORCENTAJES ACUMULADOS DE SENSIBILIDAD DE S. AUREUS DURANTE EL PERIODO 2003-2006.**

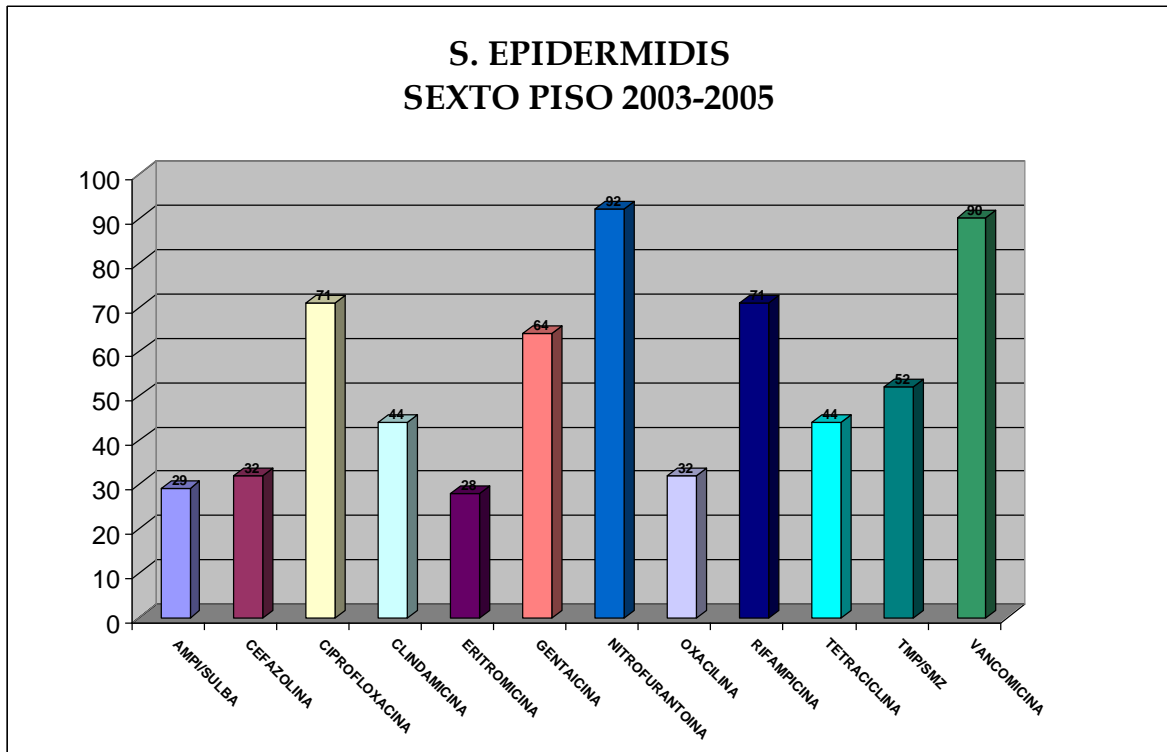


**FIGURA 4. DISTRIBUCION DE LA SENSIBILIDAD DE S. EPIDERMIDIS POR AÑOS EN EL PERIODO DEL 2003 AL 2006.**

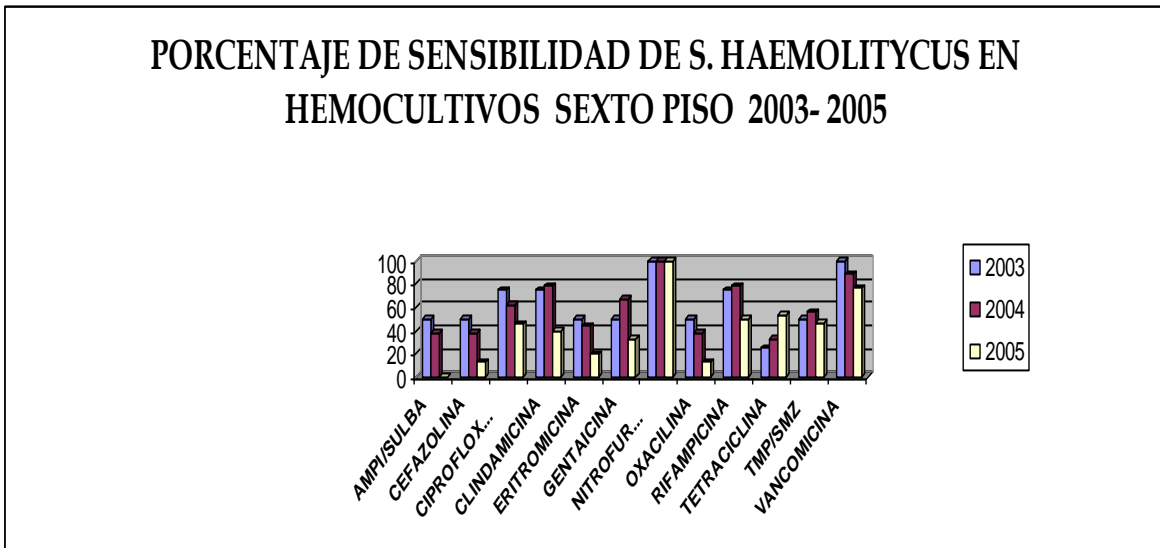




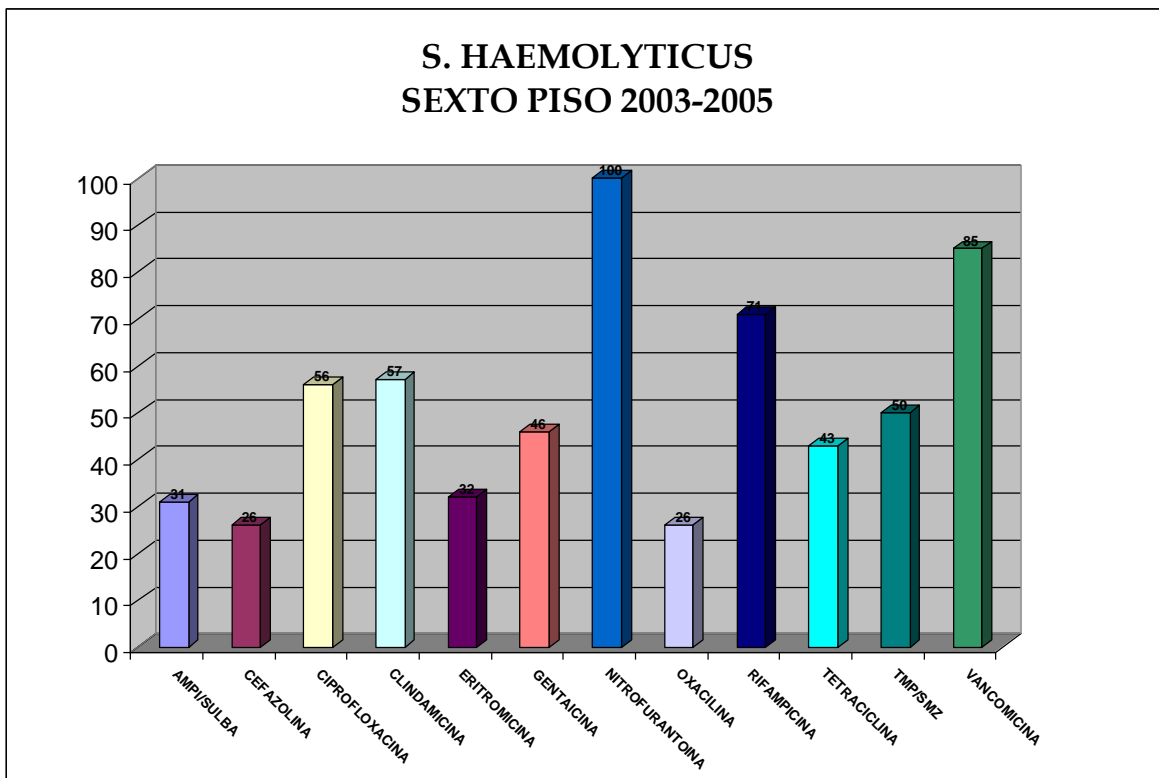
**FIGURA 5. SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA ACUMULADA DEL S. EPIDERMIDIS EN EL PERIODO 2003 AL 2005.**



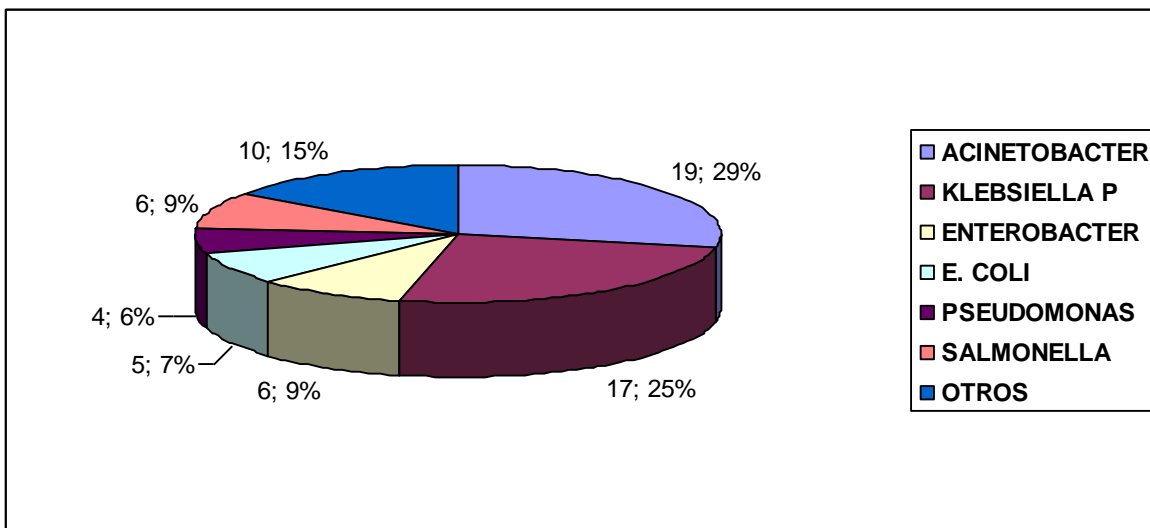
**FIGURA 6. DISTRIBUCION PORCENTUAL DE LA SENSIBILIDAD ANTICROBIANA DEL S. HAEMOLYTICUS POR AÑOS EN EL PERIODO DEL 2003 AL 2005.**



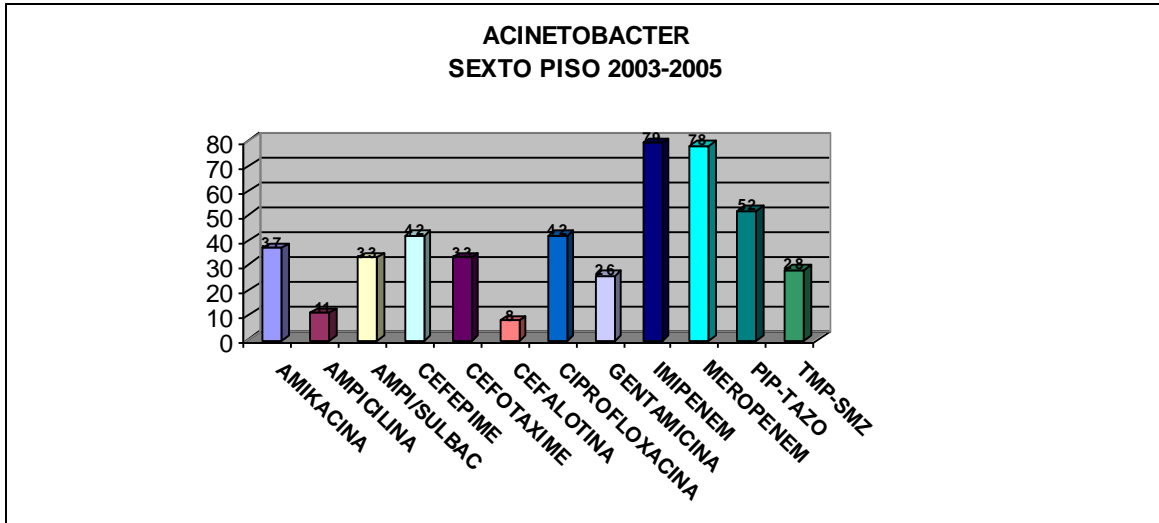
**FIGURA 7. DISTRIBUCION EN PORCENTAJES ACUMULADOS DE SENSIBILIDAD DE S. HAEMOLYTICUS DURANTE EL PERIODO 2003-2006**



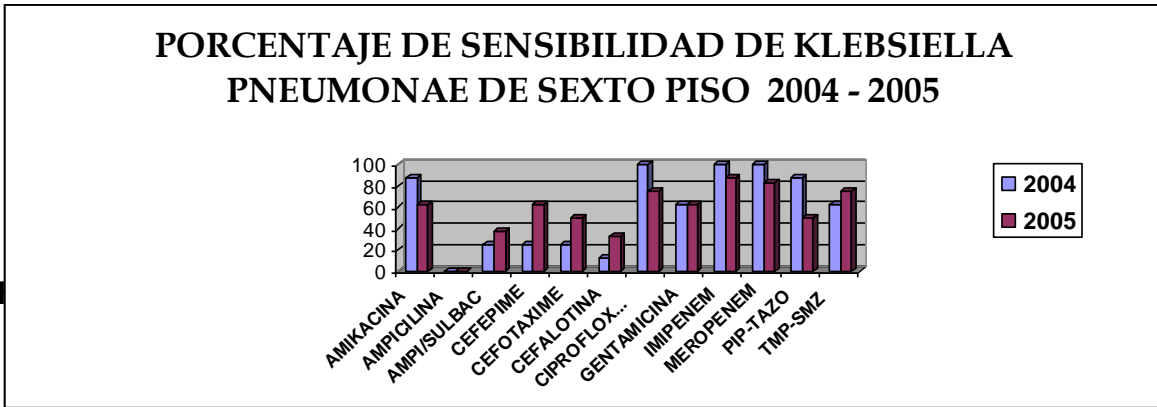
**FIGURA 8. DISTRIBUCION PORCENTUAL DE LOS AISLAMIENTOS EN HEMOCULTIVOS DE LAS BACTERIAS GRAM NEGATIVAS DEL SEXTO PISO EN EL PERIODO DEL 2003 AL 2005.**



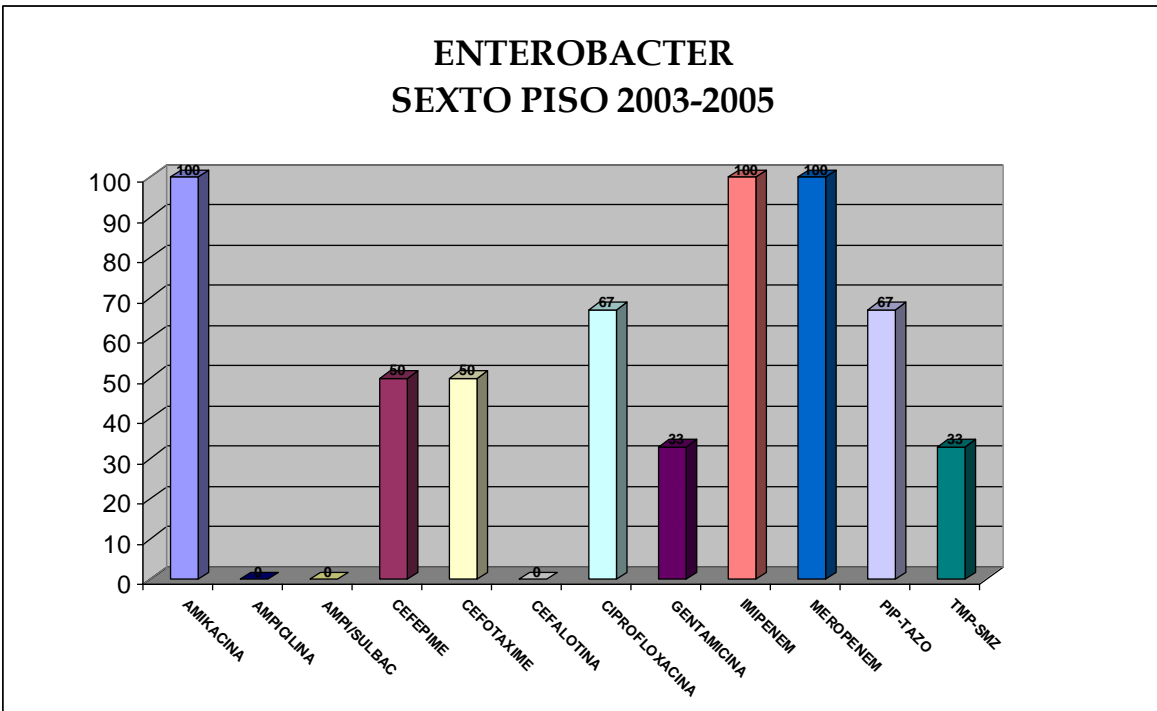
**FIGURA 9. SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA ACUMULADA DE A. BAUMANNI EN EL PERIODO DEL 2003 AL 2005**



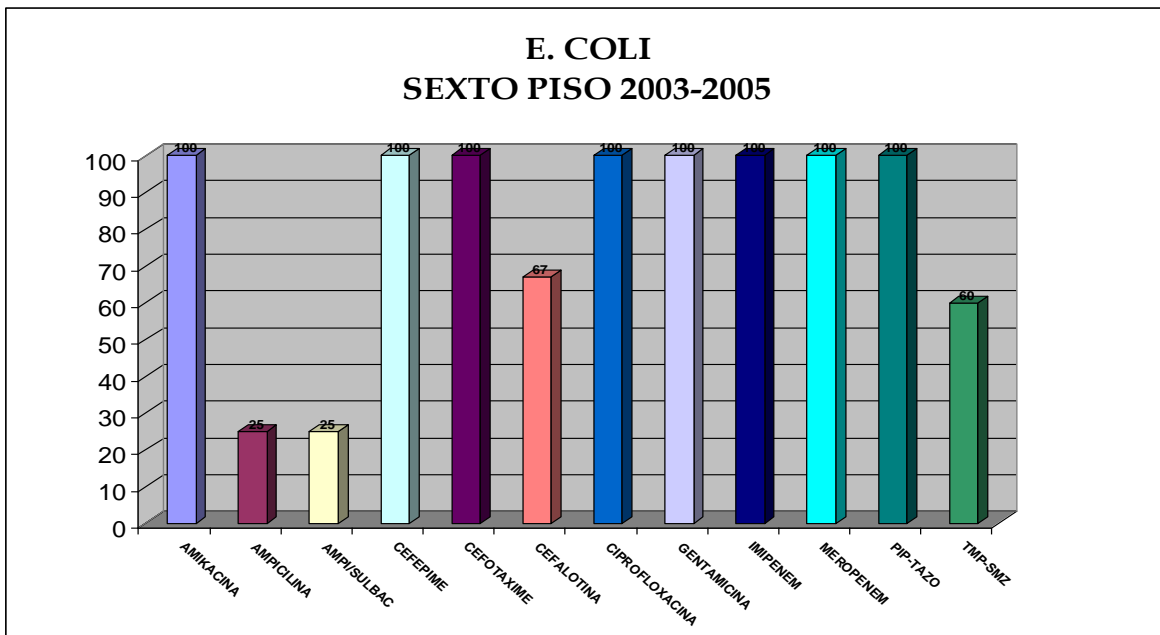
**FIGURA 10. SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE KLEBSIELLA PNEUMONIAE EN EL PERIODO 2003-2004**



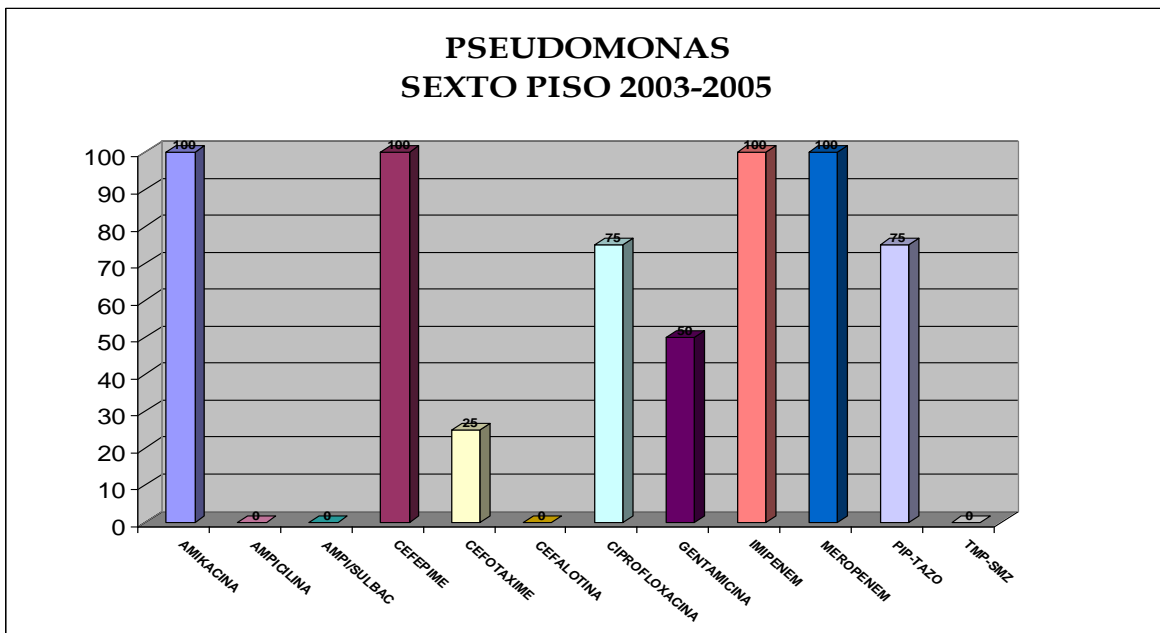
**FIGURA 11. SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA ACUMULADA DE ENTEROBACTER EN EL PERIODO 2003 AL 2005.**



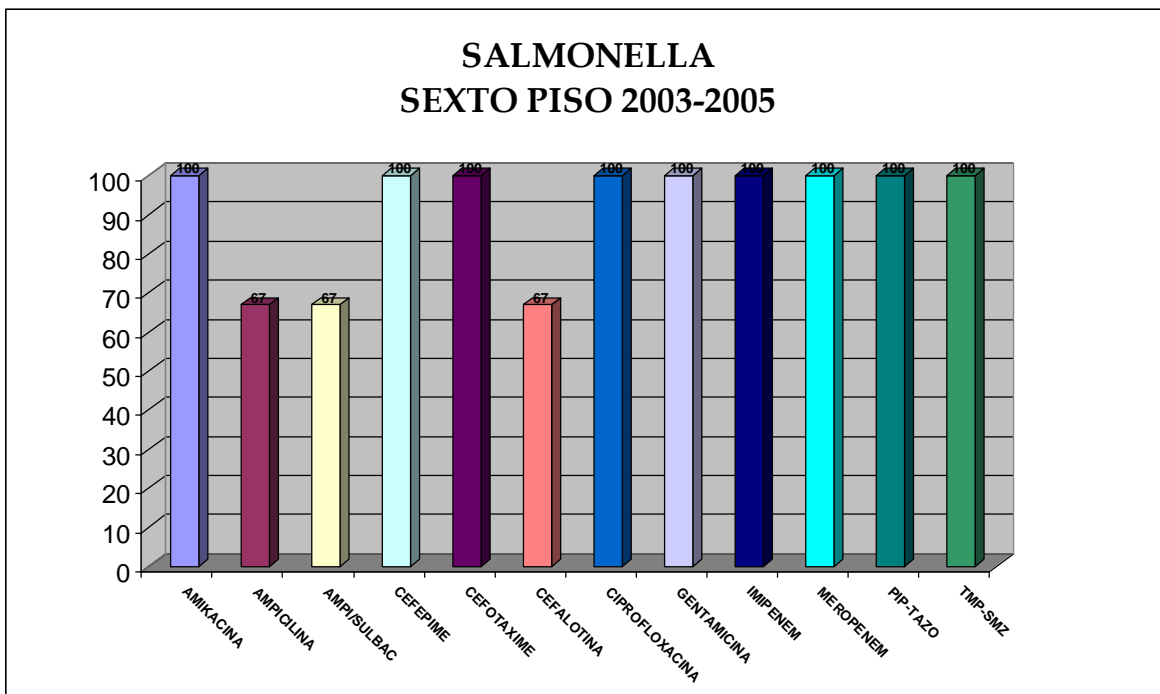
**FIGURA 12. SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA ACUMULADA DE E. COLI EN EL PERIODO 2003 AL 2005.**



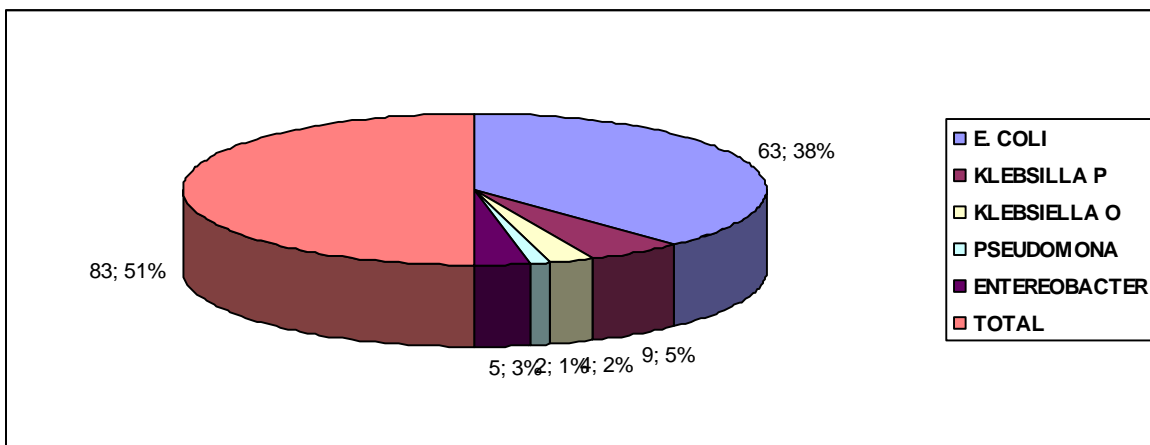
**FIGURA 13. SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA ACUMULADA DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA EN EL PERIODO 2003 AL 2005.**



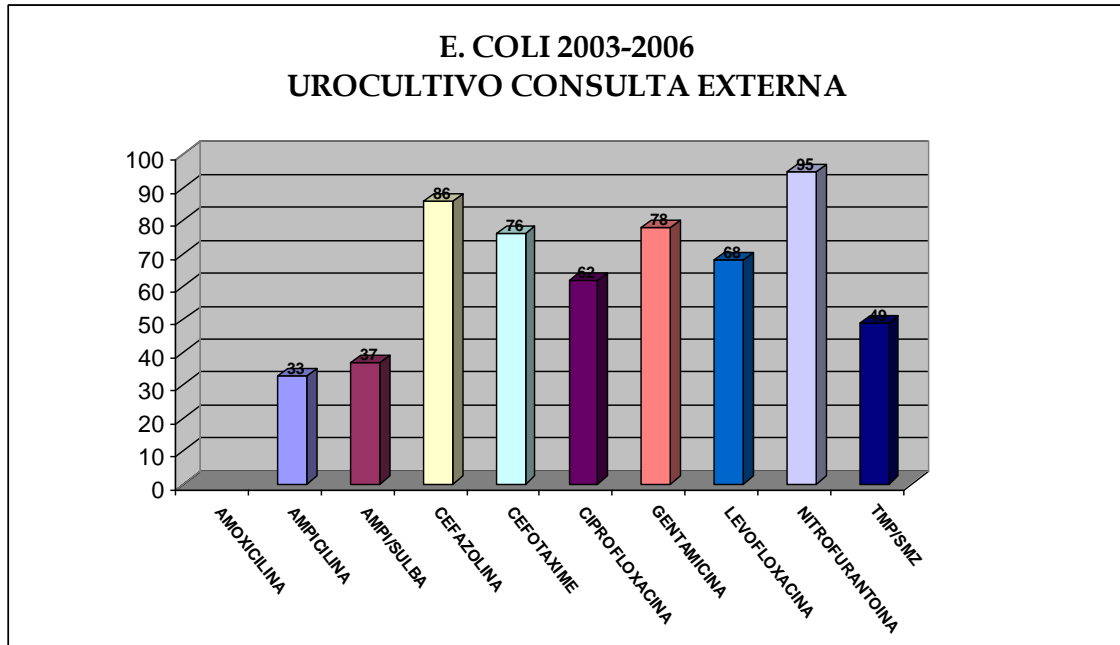
**FIGURA 14. SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA ACUMULADA DE SALMONELLA EN EL PERIODO 2003 AL 2005.**



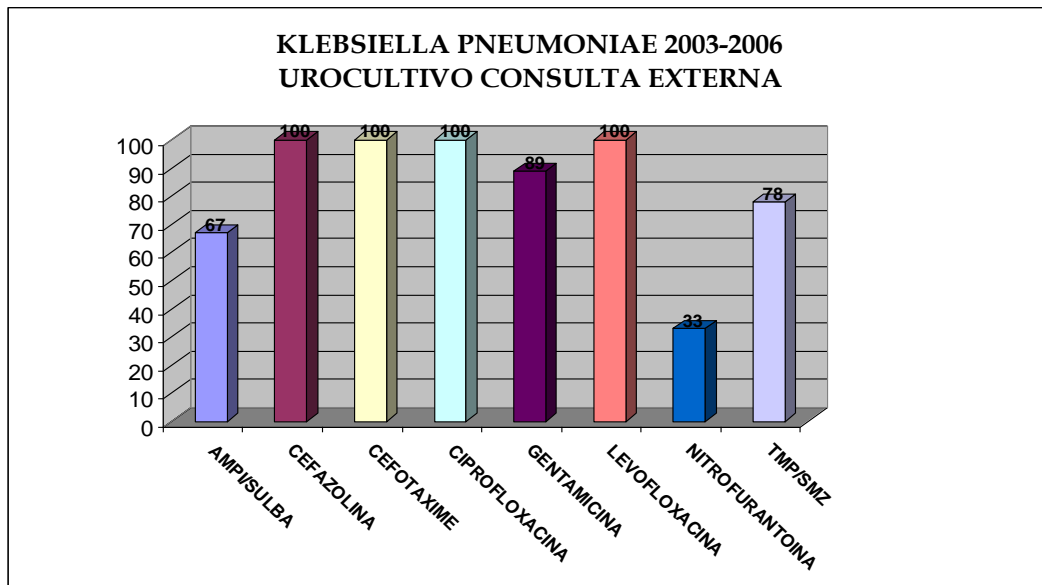
**FIGURA 15. DISTRIBUCION PORCENTUAL DE LOS AISLAMIENTOS EN UROCULTIVOS DEL AREA DE CONSULTA EXTERNA PERIODO 2003 A 2006.**



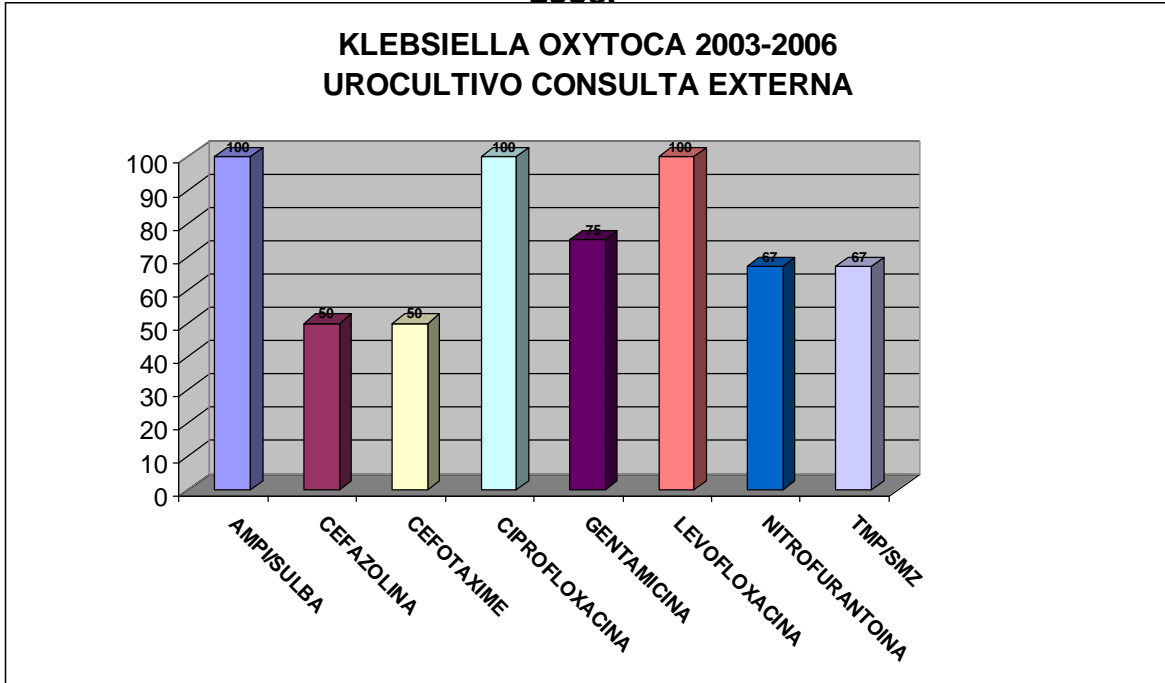
**FIGURA 16. PERFIL DE SENSIBILIDAD DE E. COLI EN UROCULTIVOS DEL AREA DE CONSULTA EXTERNA PERIODO 2003 A 2006.**



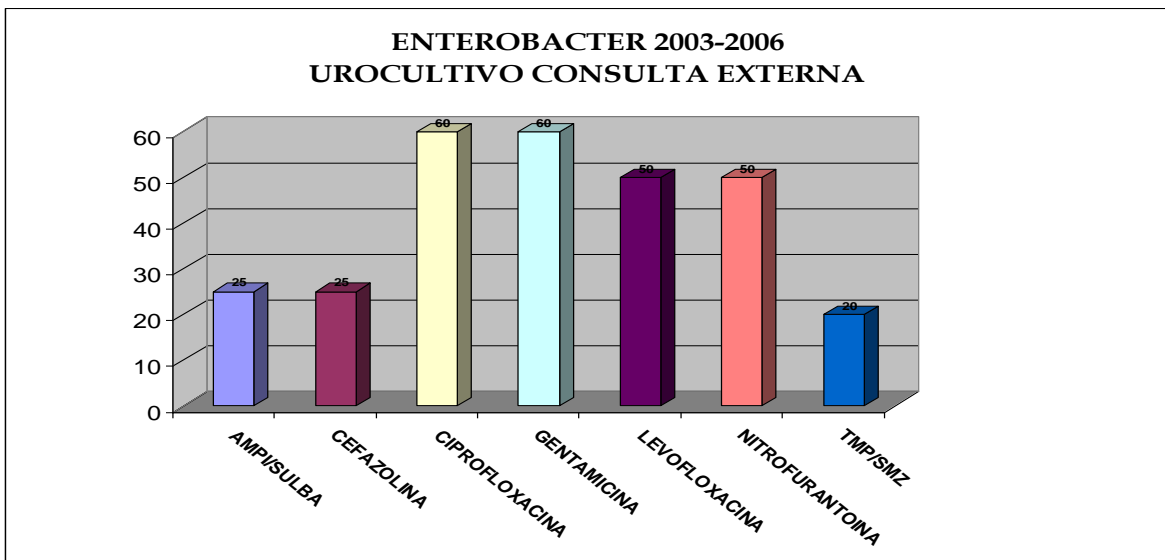
**FIGURA 17. PERFIL DE SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE KLEBSIELLA PNEUMONIAE EN EL AREA DE CONSULTA EXTERNA EN EL PERIODO DEL 2003 A 2006.**



**FIGURA 18. PERFIL DE SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE KLEBSIELLA OXYTOCA EN EL AREA DE CONSULTA EXTERNA EN EL PERIODO DEL 2003 A 2006.**

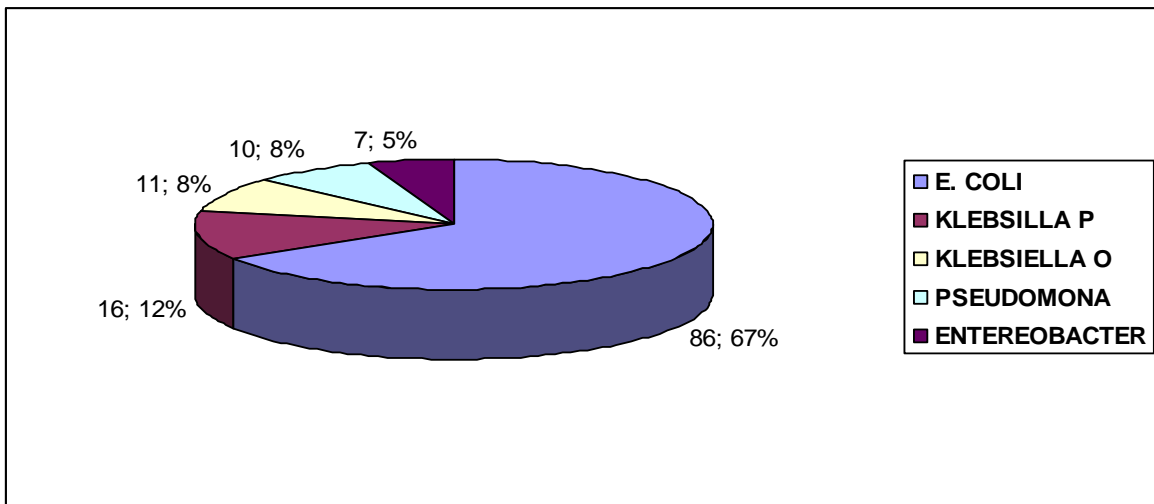


**FIGURA 19. PERFIL DE SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE ENTEROBACTER CLOACAE EN EL AREA DE CONSULTA EXTERNA EN EL PERIODO DE 2003 A 2006.**

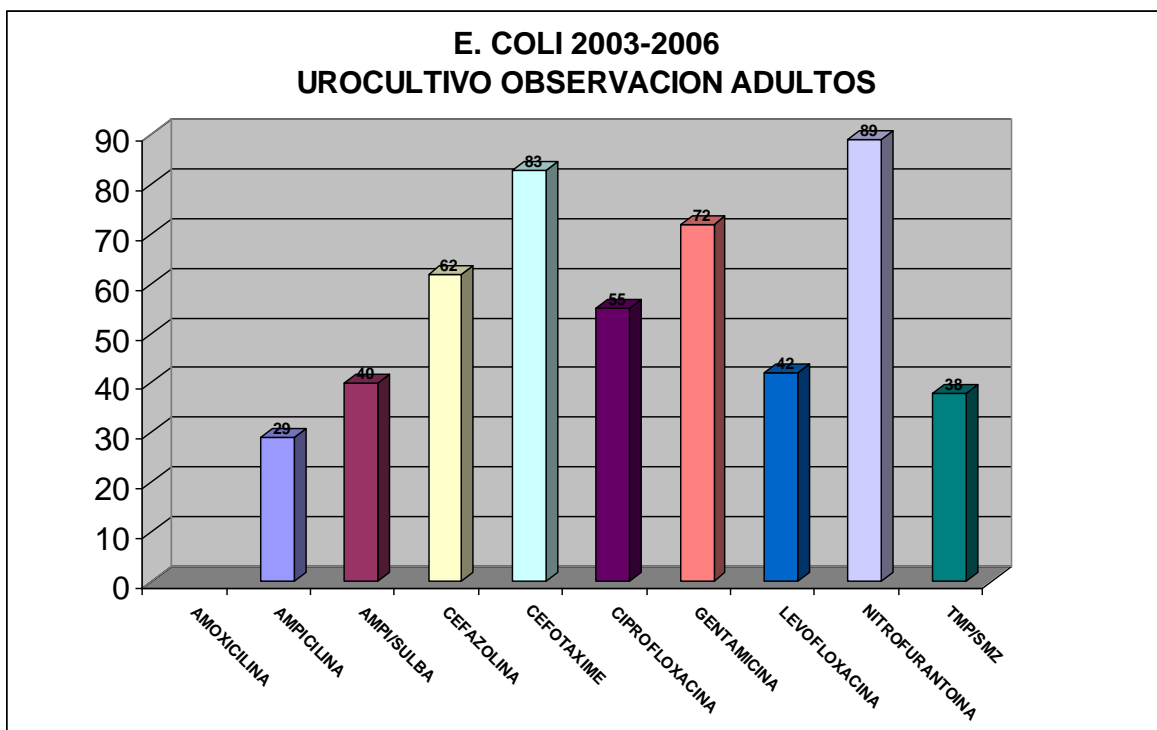




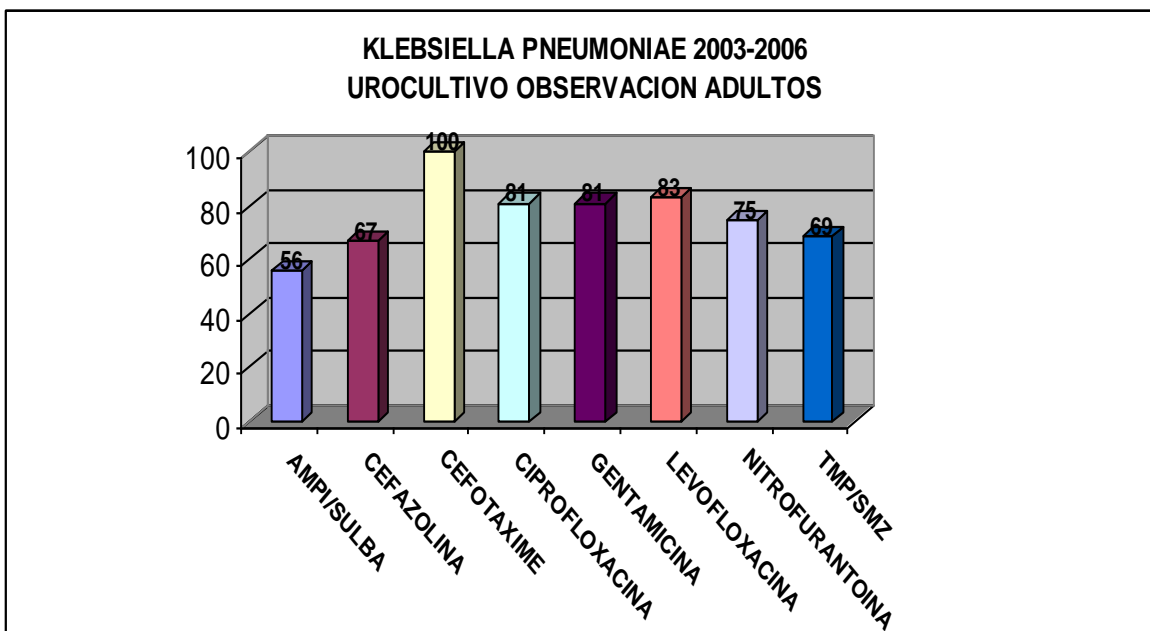
**FIGURA 20. DISTRIBUCION PORCENTUAL DE LOS AISLAMIENTOS EN UROCULTIVOS EN EL SERVICIO DE URGENCIAS PERIODO COMPRENDIDO 2003 A 2006.**



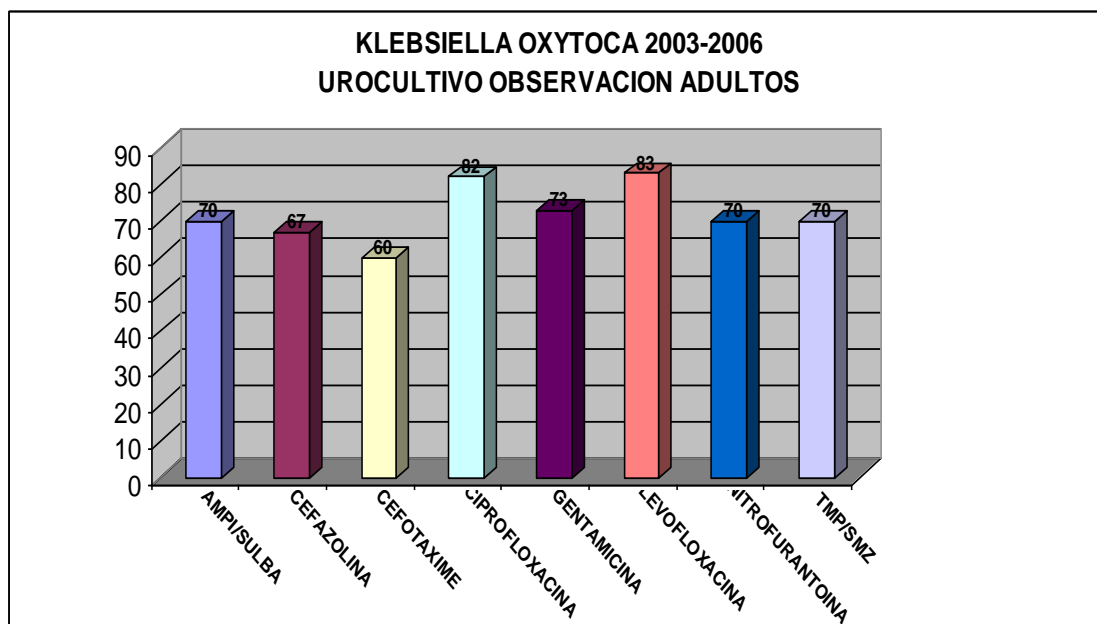
**FIGURA 21. PERFIL DE SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE E. COLI EN UROCULTIVOS DEL SERVICIO DE URGENCIAS PERIODO 2003 A 2006.**



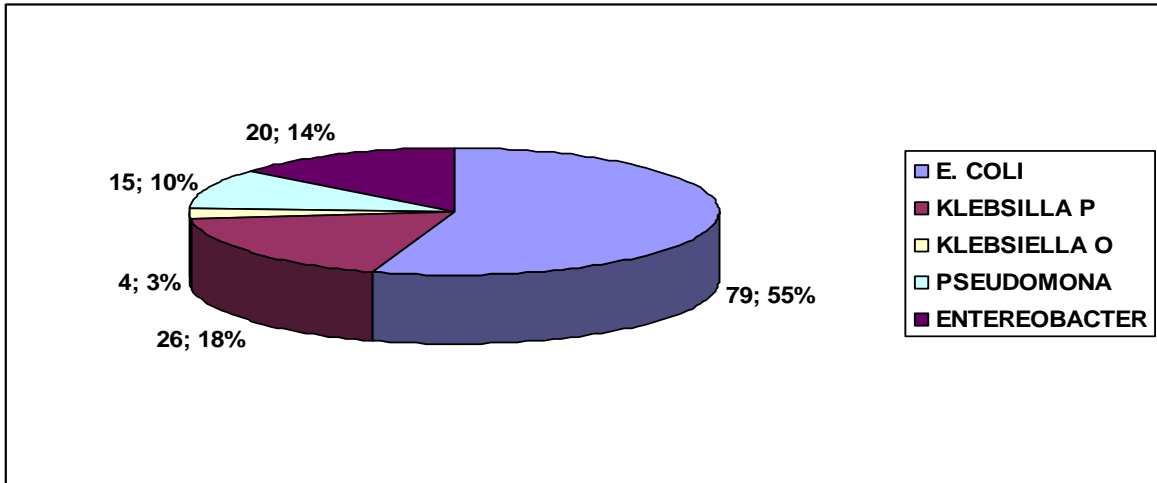
**FIGURA 22. PERFIL DE SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE KLEBSIELLA PNEUMONIAE EN UROCULTIVOS DEL SERVICIO DE URGENCIAS PERIODO 2003 A 2006.**



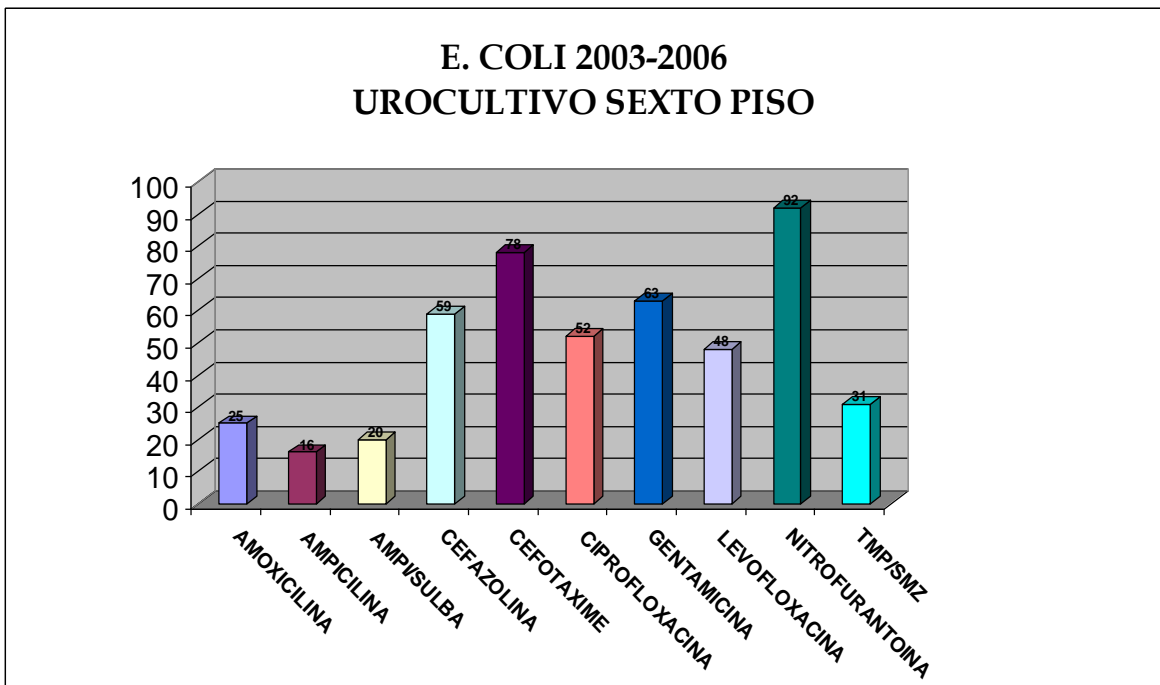
**FIGURA 23. PERFIL DE SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE KLEBSIELLA OXYTOCA EN UROCULTIVOS DEL SERVICIO DE URGENCIAS PERIODO 2003 A 2006.**



**FIGURA 24. DISTRIBUCION PORCENTUAL DE LOS AISLAMIENTOS EN UROCULTIVOS EN EL SEXTO PISO EN EL PERIODO 2003 A 2006.**



**FIGURA 25. PERFIL DE SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE E. COLI EN UROCULTIVOS DEL SEXTO PISO PERIODO 2003 A 2006.**



**FIGURA 26. PERFIL DE SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE KLEBSIELLA PNEUMONIAE EN UROCULTIVOS DEL SEXTO PISO EN EL PERIODO 2003 A 2006.**

