

**Introducción.** Las especiales características de los pacientes críticos hacen que la infección sea una de las principales complicaciones en los mismos y que los microorganismos multirresistentes tengan una especial importancia en este tipo de pacientes.

**Fuentes.** Búsqueda en Medline bajo los epígrafes ICU (*Intensive Care Unit*), *multidrug resistant* y *critical patient*.

**Desarrollo.** Los enterococos resistentes a glicopéptidos muestran una prevalencia reducida en nuestro medio y los VISA y hVISA se aíslan de manera esporádica. MRSA constituye en cambio un problema mayor; en 2003-2005 supone ya el 28-38% de los *S. aureus* aislados en UCI, con un alto porcentaje de coresistencia a fluoroquinolonas (>90%) y macrólidos (>65%). Las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) constituyen también un problema creciente, agravado por su frecuente coresistencia con fluoroquinolonas, cerca del 30% según algunos estudios. La resistencia a carbapenemas en *A. baumannii* se ha doblado en los últimos años con cifras superiores al 50%, mediada casi siempre por enzimas del grupo OXA. *P. aeruginosa* mantiene cifras de resistencia también altas (25-30% de resistencia a ceftazidima, a ciprofloxacino y a imipenem), pero más estables. No obstante, se observan también cifras altas de multirresistencia, ya que cerca del 50% de los aislamientos de *P. aeruginosa* resistentes a imipenem lo son también a fluoroquinolonas. En conjunto, estudios recientes muestran que la multirresistencia se ha multiplicado en los últimos años por 5 en *P. aeruginosa* y por 7 en *A. baumannii*.

**Conclusiones.** Las infecciones por bacterias multirresistentes son uno de los mayores problemas que hay que combatir en pacientes críticos, y el control de su difusión y el

desarrollo de antimicrobianos activos frente a ellas uno de los principales retos en el momento actual.

**Palabras clave:** Pacientes críticos. Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Bacterias multirresistentes. Infección nosocomial. Resistencia.

*Rev Esp Quimioter* 2008;21(Núm. Ext. 1):2-6

## Problematic bacteria

**Introduction.** Because of the special characteristics of the critical patients, infections are one of the primary complications they suffer so that multiresistant microorganisms take on a special importance in this type of patient.

**Sources.** Search in Medline using the words ICU (*Intensive Care Unit*), *multidrug resistant*, *critical patient*.

**Development.** Glycopeptide resistant enterococci show a reduced prevalence in our setting and the VISA and hVISA are isolated sporadically. MRSA is, on the other hand, a major problem. In 2003-2005, it was already accounting for 28%-38% of the *S. aureus* isolated in the ICU, with a high percentage of fluoroquinolone (>90%) and macrolide (>65%) co-resistance. The extended-spectrum beta-lactamase producing enterobacteria (BLEE) also are a growing problem, worsened by their frequent co-resistance with fluoroquinolones, about 30% according to some studies. Carbapenem resistance in *A. baumannii* has doubled in recent years, with values greater than 50%, almost always associated to enzymes of the OXA group. *P. aeruginosa* also maintains high resistance values (25%-30% of resistance to imipenem, ceftazidime or ciprofloxacin), but more stable. However, high rates of multi-resistance are also observed, now about 50% of the isolations of imipenem resistant *P. aeruginosa* are also to fluoroquinolones. As a whole, recent studies show that the multiresistance has multiplied in recently years by 5 in *P. aeruginosa* and by 7 in *A. baumannii*.

Correspondencia:  
Juan Luis Muñoz Bellido  
Departamento de Microbiología  
Hospital Universitario de Salamanca  
P.º de San Vicente, s/n  
37007 Salamanca  
Correo electrónico: jlmubel@usal.es

**Conclusions.** Multiresistant bacteria infections are one of the greatest problems to combat in critical patients and control of their spreading and the development of active antimicrobials against them is one of the principal challenges at present.

**Key words:**

Critical patients. Intensive Care Unit (ICU). Multi-resistant bacteria. Nosocomial infection. Resistance

Las infecciones constituyen uno de los problemas fundamentales en el paciente crítico. Un porcentaje considerable de pacientes ingresan en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) siendo portadores de una infección (cerca del 20%, según el Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España [EPINE] 2006<sup>1</sup>) y un porcentaje aún mayor desarrolla infecciones durante su estancia en ellas (el 31,8%, según el mismo estudio<sup>1</sup>), vinculadas sobre todo a las terapias invasivas características de estas Unidades. Según estudios recientes la prevalencia de infecciones en el paciente crítico se ha incrementado casi 2 puntos entre 2003 y 2005, del 9,7% al 11,5%<sup>2</sup>.

A ello hay que añadir el uso intensivo de antimicrobianos muy potentes y de muy amplio espectro que selecciona una microbiota típicamente multirresistente en estas Unidades y como consecuencia en las infecciones surgidas en las mismas. Estudios realizados en España señalan que entre el 33 y el 53% de pacientes críticos reciben algún antimicrobiano<sup>3</sup> y el estudio EPINE 2006<sup>1</sup> refleja cifras incluso superiores del 61,7%.

La infección respiratoria constituye la principal localización en el paciente crítico. Es la principal infección al ingreso (41,7%, mientras que la bacteriemia con el 11% es la segunda) y la principal infección adquirida en UCI (entre el 40 y el 50% frente al 25% de la bacteriemia y la infección urinaria vinculada al catéter, que aparecen en segundo lugar<sup>1,2</sup>).

Desde el punto de vista de la etiología, de forma global *P. aeruginosa*, *E. coli* y *S. aureus* son los microorganismos más frecuentes en la infección en el paciente crítico, aunque su orden de prevalencia varía en función de la localización de la infección. *P. aeruginosa* y *S. aureus* causan en torno al 20% de las neumonías vinculadas a ventilación mecánica, con un 20-40% de resistencia a la meticilina en estos últimos, seguidos de *A. baumannii*, con cifras en torno al 8-10%, y *E. coli* (5-8%). En la infección urinaria ligada al catéter predomina muy claramente *E. coli* (25-30%). Tienen importancia microorganismos que aparecen con muy baja frecuencia en otros cuadros, como *C. albicans* y *E. faecalis*, que en este caso se sitúan en cifras similares a las de *P. aeruginosa*, en torno al 10-15%. En cuanto a la bacteriemia primaria y vinculada al catéter, predominan claramente los estafilococos no productores de coagulasa, que originan el 35-45% de las mismas. *S. epi-*

*dermidis* se aísla en cerca de dos tercios de estas bacteriemias. *P. aeruginosa*, *S. aureus* y *E. faecalis* se sitúan en torno al 5-10% y *A. baumannii* en el 4%<sup>2,4</sup>.

En este tipo de infecciones diversos factores contribuyen a su peor pronóstico y su mayor mortalidad. Sin embargo, un factor decisivo dentro de este grupo es, sin duda alguna, el alto nivel de resistencia a los antimicrobianos observado en muchos de los patógenos más frecuentes implicados en las infecciones adquiridas en UCI.

La resistencia a los antimicrobianos en estos microorganismos presenta claras diferencias geográficas. Así, estudios recientes muestran cómo en EE.UU. los enterococos resistentes a glicopéptidos constituyen un problema preocupante debido a su tendencia al alza, con una frecuencia del 28,5% en 2003<sup>5</sup> y frecuencias que oscilan entre el 45 y el 85% en diferentes áreas de EE.UU. en fechas más próximas<sup>6</sup>. Por el contrario su prevalencia en España es anecdótica, al igual que ocurre con *S. aureus* resistentes a la vancomicina. No obstante, se han descrito ya brotes epidémicos en Europa<sup>7</sup> y en España se describe la presencia de genes del grupo *van* en cepas ambientales desde 1994<sup>8</sup>, además de su descripción esporádica en aislamientos clínicos.

Por otra parte, en España se ha descrito que las poblaciones de enterococos resistentes a la ampicilina pertenecen mayoritariamente a complejos clonales que ya han estado implicados en otras zonas en brotes epidémicos de enterococos resistentes a la vancomicina<sup>9</sup>. Ello sugiere que se trata de complejos clonales susceptibles de adquirir genes *van*, por lo que no hay que descartar la posibilidad de que se pueda dar esta circunstancia.

En cuanto a *S. aureus* resistente a glicopéptidos (VISA), es en este momento un problema solamente esporádico. Los VISA con resistencia heterogénea (hVISA) probablemente estén infravalorados por los problemas que plantea su detección y los VISA con resistencia homogénea se describen ocasionalmente desde 2002. De todos modos sí existe un consenso generalizado en que ante un fracaso en un tratamiento con vancomicina en una infección por *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) es obligado estudiar la presencia de VISA o hVISA como causa de la misma.

Aunque se sabía que alteraciones en el sistema *vraSR* están en el origen de la conversión de un SARM en hVISA, se desconocía qué condiciona el paso de ese estadio a VISA. Estudios recientes demuestran que alteraciones en el sistema regulador *graSR* determinan esta evolución, que afecta a la vancomicina y la teicoplanina, pero sólo discretamente a la daptomicina<sup>10</sup>.

Como se comenta más arriba, los hVISA están probablemente infravalorados debido a lo complicado de su detección. Sin embargo, recientemente se ha descrito una proteína (Sav2095) que se hiperexpresa en VISA y hVISA y que

podría, por tanto, constituir un marcador diagnóstico en un futuro próximo<sup>11</sup>.

Aunque los grampositivos resistentes a glicopéptidos constituyen aún un problema menor en nuestro medio desde el punto de vista epidemiológico, otros microorganismos plantean mayores problemas. En términos globales SARM ha pasado en España de constituir el 1,5% de los aislamientos de *S. aureus* en 1986 al 17,9% en 1996 y al 31,2% en 2002<sup>12</sup>. La prevalencia en las infecciones de origen nosocomial parece tender a estabilizarse desde hace algunos años en torno al 35-40%<sup>13</sup> (44,4% según el último EPINE<sup>1</sup>), mientras que en las de origen comunitario muestra una marcada tendencia al alza, que pasa del 15 en 2001 al 25% sólo 2 años después<sup>13</sup>.

En lo que se refiere de forma específica a aislamientos en pacientes críticos, en un estudio realizado en 2002 sobre casi 150 hospitales españoles SARM constituía un 30,5% de los aislamientos de *S. aureus* en pacientes críticos<sup>12</sup>. Los datos publicados relativos al periodo 2003-2005 se sitúan en cifras similares (28-38%)<sup>2</sup>.

Se observa además cierta tendencia al cambio entre las clonas predominantes, de modo que el clon ibérico (ST247 MRSA-I) parece que tiende a ser desplazado por otros (EMRSA-15, EMRSA-16, SSCmecIV)<sup>12</sup>.

Desde el punto de vista de la multirresistencia los estudios realizados en España en los últimos años muestran de forma homogénea muy altos niveles de resistencia a fluoroquinolonas (>90% de resistencia al ciprofloxacino) y en menor medida a macrólidos (>65% a la eritromicina). Los niveles de resistencia a la gentamicina y la clindamicina son más variables (20-40 y 30-60%, respectivamente). La resistencia a la rifampicina y el cotrimoxazol se mantiene en cifras inferiores al 10% y tanto glicopéptidos como linezolid por debajo del 1%<sup>12,14</sup>.

Otro grupo de microorganismos problemáticos que se han convertido ya en habituales en nuestros hospitales son las enterobacterias resistentes a fluoroquinolonas (FQ) y las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Ambas circunstancias tienden a acumularse en nuestro medio de forma preferente en *Escherichia coli*. A los altos porcentajes de resistencia a FQ, ya habituales en *E. coli*, hay que añadir el hecho de que las BLEE predominantes en España, que son las pertenecientes al grupo CTX-M, se acumulan de manera preferente en *E. coli*. Así, estudios recientes muestran que la resistencia a FQ en *E. coli* aislados de pacientes críticos ha pasado del 16,7 al 32,1% en el periodo 2003-2005<sup>2</sup>. La presencia de BLEE muestra una evolución más errática, situándose en 2005 en el 10%<sup>2</sup>.

Una cuestión preocupante a este respecto es la multirresistencia. Datos de estudios españoles muestran que en tor-

no al 12% de los *E. coli* RQ eran además productores de BLEE<sup>14</sup>. En nuestro hospital hasta el 29% de los *E. coli* productores de BLEE son resistentes también a FQ<sup>15</sup>. Estudios realizados en otros países muestran cifras mayores de resistencia, con un 55,8% de resistencia a FQ en las cepas de *E. coli* productoras de BLEE<sup>16</sup>.

Existen diversos estudios sobre la repercusión de estos microorganismos resistentes en la evolución del paciente crítico. Estudios recientes llegan a la conclusión de que en infecciones respiratorias o bacteriemias por *E. coli* productor de BLEE el coste del tratamiento definitivo aumenta entre dos y cinco veces y se prolonga significativamente la estancia, aunque no se incrementa la mortalidad en adultos. En niños, en cambio, sí que se produce, además, un aumento de la mortalidad<sup>17,18</sup>.

Otro microorganismo problemático es *Acinetobacter baumannii* multirresistente. La resistencia a carbapenemas en *A. baumannii* aislados de pacientes críticos se ha doblado en los últimos años, pasando de un 28,6 en 2003 a un 58,3% en 2005<sup>2</sup>. Se trata de cifras preocupantes porque, en términos globales, son sensiblemente superiores a las que se describen en otros países occidentales. En el periodo 2000-2002 Canadá, Francia y Alemania se situaban por debajo del 5%, EE.UU. en torno al 7% y solamente Italia mostraba cifras más próximas a las españolas, en torno al 20%<sup>19</sup>.

La resistencia a carbapenemas en *A. baumannii* en España parece estar mediada casi exclusivamente por betalactamasas del grupo OXA (clase D de Ambler) y no por metalo-betalactamasas (IMP y VIM). Un estudio reciente sobre 83 cepas de *A. baumannii* resistentes al imipenem muestra que esta resistencia está mediada por enzimas pertenecientes a cuatro grupos dentro de la OXA (OXA 23-like, OXA 40-like, OXA 51-like y OXA 58-like) y que se da una muy alta frecuencia de producción múltiple. Sin embargo, ninguna cepa producía metalo-betalactamasas<sup>20</sup>.

Un microorganismo problemático ya clásico por su facilidad para desarrollar multirresistencia es *Pseudomonas aeruginosa*. Sin embargo, las cifras de multirresistencia en *P. aeruginosa* aislada de pacientes críticos en España no muestran grandes variaciones en los últimos años. Los datos disponibles muestran unos porcentajes de resistencia tanto a la ceftazidima como al ciprofloxacino y al imipenem, que tienden a estabilizarse entre el 25 y el 30% en el periodo 2003-2005<sup>2</sup>. Estos datos son en general peores que los que se publican de otros países occidentales. La resistencia a ceftazidima en Francia, Alemania, Canadá y EE.UU. se sitúa en torno al 15% y la resistencia al imipenem en torno al 20%. Las diferencias relativas a la resistencia al ciprofloxacino son menores, ya que Alemania, Canadá y EE.UU. se sitúan en cifras similares a las españolas, mientras Francia muestra cifras superiores (40,6%). Italia muestra en cambio cifras similares a las españolas en relación con ceftazidima e

imipenem y mayores cifras de resistencia en el caso del ciprofloxacino (38,8%)<sup>19</sup>.

Un problema adicional en este tipo de cepas, como en la mayor parte de las que se han referido, es su facilidad para desarrollar resistencia combinada a varios antimicrobianos. Un estudio reciente sobre 236 aislamientos de *P. aeruginosa* resistentes al imipenem muestra que el 46% de las mismas eran multirresistentes. En la mayor parte de ellas la resistencia al imipenem derivaba de problemas en la acumulación intracelular del fármaco, bien por impermeabilización debida a alteraciones en la síntesis de oprD o por hiperexpresión de bombas de expulsión, como mexAB-oprM. Sin embargo, sólo en una se detectó la presencia de metalo-betalactamasas (VIM)<sup>21</sup>.

En resumen, la infección será siempre uno de los principales condicionantes de la evolución de los pacientes críticos, ya que diversos factores contribuyen a aumentar en ellos tanto su frecuencia como su gravedad. Este problema se agrava de forma decisiva a medida que el espectro de antimicrobianos disponibles para su tratamiento se estrecha. Probablemente la multirresistencia es el gran problema que hay que combatir en los patógenos implicados con mayor frecuencia en infecciones en pacientes críticos. Un estudio publicado recientemente<sup>22</sup> muestra cómo la multirresistencia, definida como resistencia a al menos una cefalosporina de tercera generación, un aminoglucósido y ciprofloxacino, ha evolucionado entre 1993 y 2004, se ha multiplicado por dos en *E. coli*, por tres en *K. pneumoniae*, por cinco en *P. aeruginosa* y por siete en *A. baumannii*. El control de la difusión de esta multirresistencia es probablemente uno de los principales desafíos que se plantean en este momento en relación con la infección en el paciente crítico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España, 2006.
- Álvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Otañ JJ, Insausti J, Cerdá E, Grupo de Estudio de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI. National Study of Control of Nosocomial Infection in Intensive Care Units. Evolutive report of the years 2003-2005. *Med Intensiva* 2007;31:6-17.
- Álvarez-Lerma F, Palomar M, Grau S. Management of antimicrobial use in the intensive care unit. *Drugs* 2001;61:763-75.
- Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:510-5.
- National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;32:470-85.
- Denys GA, Koch KM, Dowzicky MJ. Distribution of resistant gram-positive organisms across the census regions of the United States and *in vitro* activity of tigecycline, a new glycolcycline antimicrobial. *Am J Infect Control* 2007;35:521-6.
- Klare I, Konstabel C, Mueller-Bertling S, Werner G, Strommenger B, Kettlitz C, et al. Spread of ampicillin/vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* of the epidemic-virulent clonal complex-17 carrying the genes *esp* and *hyl* in German hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:815-25.
- Torres C, Reguera JA, Sanmartín MJ, Pérez-Díaz JC, Baquero F. vanA-mediated vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. in sewage. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:553-61.
- Coque TM, Willems RJ, Fortún J, Top J, Diz S, Loza E, et al. Population structure of *Enterococcus faecium* causing bacteremia in a Spanish university hospital: setting the scene for a future increase in vancomycin resistance? *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2693-700.
- Neoh HM, Cui L, Yuzawa H, Takeuchi F, Matsuo M, Hiramatsu K. Mutated Response Regulator *graR* Is Responsible for Phenotypic Conversion of *Staphylococcus aureus* from Heterogeneous Vancomycin-Intermediate Resistance to Vancomycin-Intermediate Resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:45-53.
- Drummel-Smith J, Winstall E, Bergeron MG, Poirier GG, Ouellette M. Comparative proteomics analyses reveal a potential biomarker for the detection of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* strains. *J Proteome Res* 2007;6:4690-402.
- Cuevas O, Cercenado E, Vindel A, Guinea J, Sánchez-Conde M, Sánchez-Somolinos M, et al. Evolution of the antimicrobial resistance of *Staphylococcus* spp. in Spain: five nationwide prevalence studies, 1986 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4240-5.
- Asensio A, Cantón R, Vaqué J, Rosselló J, Calbo F, García-Caballero J, et al. Nosocomial and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in hospitalized patients (Spain, 1993-2003). *J Hosp Infect* 2006;63:465-71.
- Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avil I, Culebras E, Gómez M, López F, et al. Antimicrobial resistance surveillance: VIRA STUDY 2006. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24:617-28.
- Valverde Romero ED, Perras Padilla TP, Herrero Hernández A, Pérez Grande R, Fernández Vázquez M, García García I, et al. Prevalence of clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. producing multiple extended-spectrum beta-lactamases. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59:433-7.
- Lautenbach E, Strom BL, Bilker WB, Patel JB, Edelstein PH, Fishman NO. Epidemiological investigation of fluoroquinolone resistance in infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2001;33:1288-94.
- Kola A, Maciejewski O, Sohr D, Ziesing S, Gastmeier P. Clinical impact of infections caused by ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*. *Scand J Infect Dis* 2007;39:975-82.
- Lee SY, Kotapati S, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP. Impact of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species on clinical outcomes and hospital costs: a matched cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:1226-32.

19. Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, Karlowsky JA, Sahn DF, Wenzel RP. Emerging resistance among bacterial pathogens in the intensive care unit—a European and North American Surveillance study (2000–2002). *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004; 3:14.
20. Ruiz M, Marti S, Fernández-Cuenca F, Pascual A, Vila J. High prevalence of carbapenem-hydrolysing oxacillinases in epidemiologically related and unrelated *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:1192-8.
21. Gutiérrez O, Juan C, Cercenado E, Navarro F, Bouza E, Coll P, et al. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Spanish hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:4329-35.
22. Lockhart SR, Abramson MA, Beekmann SE, Gallagher G, Riedel S, Diekema DJ, et al. Antimicrobial resistance among gram-negative bacilli causing infections in intensive care unit patients in the United States between 1993 and 2004. *J Clin Microbiol* 2007; 45:3352-9.