

Ponencia

Dimensión de las resistencias en el hospital

J.A. García Rodríguez

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario, Salamanca

El aumento de la resistencia a los antimicrobianos es una característica de los hospitales modernos. En nuestros hospitales se han ido implementando técnicas cada vez más invasivas, cuyo uso se ha difundido progresivamente, tanto en el ámbito diagnóstico como en el terapéutico. Esta mayor invasividad, como es lógico, supone un incremento del riesgo de infección. Estas técnicas se realizan, además, principalmente en pacientes graves, ingresados en áreas con un mayor riesgo de transmisión de persona a persona, y obligan a un mayor uso de antimicrobianos de amplio espectro. Todo ello ha llevado a la aparición y selección de una serie de poblaciones de microorganismos con alto grado de resistencia a los antimicrobianos, que con frecuencia plantean serios problemas terapéuticos.

Por este motivo, la resistencia a los antimicrobianos en el hospital tiene especial importancia en las áreas críticas, donde la alta frecuencia de su uso y el tipo de fármacos utilizados facilitan la selección de microorganismos resistentes, y las circunstancias de las áreas favorecen la transmisión. Les siguen en frecuencia las áreas quirúrgicas, y finalmente las áreas médicas. En todas ellas, el volumen de uso de antimicrobianos, aun no siendo el único factor implicado, es decisivo en la selección y difusión de la resistencia.

La resistencia antibiótica en el hospital es un capítulo de gran importancia por su repercusión al alza sobre casi todos los parámetros asistenciales y económicos de la asistencia hospitalaria: morbilidad, mortalidad, tiempo de estancia y, como consecuencia de todo ello, gasto sanitario.

Hasta los años 1990, pese a que cada aparición de un nuevo grupo de antimicrobianos iba seguida, antes o después, del desarrollo de resistencia, la constante aparición de nuevos antimicrobianos parecía ser capaz de controlar la capacidad de los microorganismos para hacerse resistentes. Sin embargo, la situación ha cambiado. Por una parte, el desarrollo de nuevos antimicrobianos se ha reducido, y en los últimos 20 años ha aparecido sólo una familia nueva. Así, cada vez son más los microorganismos frente a los que nos encontramos con contados recursos terapéuticos: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), estafilococos coagulasa negativos resistentes a la meticilina, estafilococos con resistencia intermedia a los glucopéptidos, enterococos resistentes a la vancomicina, no fermentadores productores de carbapenemasas, enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), etc. Se ha producido, por una parte, un incremento del número de grupos de microorganismos multirresistentes, y por otra una importante expansión de algunos de ellos, tanto dentro del hospital como incluso hacia el ámbito extrahospitalario, como es el caso de los SARM y las enterobacterias productoras de BLEE.

Actualmente, entre un 5% y un 10% de los pacientes hospitalizados desarrollan una infección, y hasta el 70% de éstas son resistentes a alguno de los antimicrobianos habituales en su tratamiento.

Los datos más recientes publicados en Estados Unidos muestran cómo casi ninguno de los principales microorganismos resistentes ha disminuido su incidencia en 2003 respecto al periodo 1998-2002, y algunos de ellos, como SARM o las enterobacterias productoras de BLEE, la incrementan de forma muy significativa.

Sólo se registra una reducción del 6% en *Enterobacter* resistente a las cefalosporinas de tercera generación, probablemente por la recomendación general de no utilizarlas solas frente a este microorganismo, y una estabilización de *Escherichia coli* productor de BLEE y de estafilococos coagulasa negativos resistentes a la meticilina, mientras que el resto aumentan al menos un 10%.

Los datos en España son también preocupantes. En un reciente estudio realizado en el Hospital Gregorio Marañón se observa que el incremento de la frecuencia de SARM es más acentuado en los últimos años. Aunque no todos los aislamientos son hospitalarios, ilustra la evolución de esta resistencia.

Del mismo modo, las cepas de *Acinetobacter* aisladas en España son resistentes al menos en el 50% de los casos a la mayoría de los principales antimicrobianos.

No obstante, también se observan algunas circunstancias favorables. Así, un reciente estudio muestra que en las UCI españolas las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes suponen sólo un 3%, frente al 14% de Bélgica, el 22% a 25% de Italia, República Checa y Rusia, y el 50% de Turquía.

Las medidas habituales de diagnóstico, barrera y aislamiento son eficaces cuando la colonización es de origen exógeno. Sin embargo, el origen de los microorganismos multirresistentes está en la aparición de mutaciones o adquisición de determinantes de resistencia en microorganismos endógenos. El control de la emergencia de estos microorganismos resistentes es fundamental, y en él tiene un papel probablemente decisivo el control del uso de antimicrobianos.

Ponencia

Epidemiología de la resistencia de *Staphylococcus aureus* a los antimicrobianos

E. Cercenado Mansilla

Servicio de Microbiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Staphylococcus aureus es un claro ejemplo de patógeno en evolución. A lo largo de los años, ha demostrado una progresiva adaptación al medio circundante y un gran éxito para sobrevivir en condiciones diversas y cambiantes, así como para ser la causa de infecciones graves en todas las etapas de la vida. *S. aureus* posee múltiples factores de virulencia que contribuyen a este éxito, pero además ha demostrado otra característica: la adquisición de resistencia a numerosos antimicrobianos, que incluyen tanto todos los antibióticos betalactámicos como prácticamente todos los antimicrobianos utilizados para el tratamiento de la infección estafilocócica. Poco tiempo después de la introducción de la penicilina se detectaron las primeras cepas de *S. aureus* productoras de penicilinasa en pacientes hospitalizados. En menos de una década más del 25% de los aislamientos eran resistentes a la penicilina, y en dos décadas más el 75% eran resistentes. Los primeros casos de *S. aureus* con resistencia a la meticilina (oxacilina) (SARM) se describieron en los hospitales del Reino Unido en 1961, el mismo año en que se había introducido la meticilina en el arsenal terapéutico. Este hecho no fue aislado, ya que de forma casi inmediata se aislaron cepas de SARM en otros países de Europa, Australia y Estados Unidos. A partir de 1965 en Europa y de 1974 en Estados Unidos, la infección por SARM constituye una causa importante de infección nosocomial. En España, la primera descripción de un aislamiento de SARM se produjo en 1981, y actualmente suponen el 31,2% del total. En Europa, la resistencia de *S. aureus* a la meticilina es también elevada, aunque hay importantes diferencias entre regiones: los países del sur, junto con el Reino Unido e Irlanda, presentan los mayores porcentajes de resistencia (>30%), mientras que en los países del norte el porcentaje es inferior al 3%.

Desde la aparición de los primeros casos de infección por SARM ya se observó que estas cepas presentaban también resistencia a otros antimicrobianos, hecho que no ocurría entre los aislamientos sensibles a la meticilina. Esta “coevolución” de la resistencia, que se ha mantenido hasta el presente, limita las opciones terapéuticas de las infecciones producidas por SARM. Aunque la resistencia de *S. aureus* a los aminoglucósidos parece relacionada en su inicio con el uso tópico de neomicina y gentamicina, un paso más en la adquisición de factores de resistencia lo constituyó en 1976 el aislamiento de cepas con resistencia a la meticilina y la gentamicina. Desde entonces, la resistencia a los aminoglucósidos ha sido un marcador habitual en SARM. A finales de la década de 1980, la infección por *S. aureus* multirresistente adquiere todas las connotaciones propias de la infección nosocomial, con mayor incidencia, aunque no exclusiva, en las unidades de cuidados intensivos, de neonatos y de quemados, y el espectro de la multirresistencia se amplía a otros antimicrobianos como cloranfenicol, tetraciclinas, macrólidos, lincosamidas, aminoglucósidos y fluoroquinolonas. Este hecho obligó a in-

crementar el consumo de glucopéptidos en el tratamiento de las infecciones por *S. aureus*, y trajo como consecuencia la aparición de cepas con sensibilidad disminuida a la vancomicina. En 1996 se describe en Japón el primer aislamiento de *S. aureus* con sensibilidad disminuida a la vancomicina (VISA: *Vancomycin-Intermediate Staphylococcus Aureus*) y la existencia de cepas con resistencia heterogénea a este antimicrobiano, y poco más tarde aparecen cepas con estas mismas características de sensibilidad en Estados Unidos, Europa y España. La reciente descripción en 2002 de cepas de SARM con resistencia de alto grado a la vancomicina, y la demostración de su transferencia plasmídica *in vivo*, constituyen actualmente un motivo de preocupación.

Por último, los antimicrobianos recientemente introducidos en la práctica clínica con actividad frente a *S. aureus* multirresistente, como es el caso del linezolid, tampoco se han librado de la aparición de cepas resistentes. En este sentido, ya se han documentado casos de infecciones por SARM con resistencia al linezolid.

En definitiva, *S. aureus* es capaz de desarrollar resistencia a los antimicrobianos más rápidamente de lo que la industria farmacéutica tarda en crearlos. Si bien esta resistencia se ha manifestado principalmente en cepas de origen hospitalario, en los últimos años han aparecido brotes comunitarios de infección por SARM en niños y adultos por lo demás sanos y sin ninguna relación con centros sanitarios. Si se mantienen los mismos patrones observados con la evolución de la resistencia en los aislamientos hospitalarios de *S. aureus*, es de esperar que la prevalencia de *S. aureus* multirresistente en la comunidad aumente en la próxima década.

Ponencia

Epidemiología de la multirresistencia de los cocos grampositivos

O. Cuevas Lobato

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

La incidencia de microorganismos grampositivos multirresistentes ha aumentado significativamente en los últimos diez años, de modo que en la actualidad las infecciones por ellos producidas suponen más del 50% de todas las infecciones hospitalarias. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina y los enterococos resistentes a la vancomicina plantean graves problemas de tratamiento, que se incrementan en las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a los macrólidos.

En España, la mayoría de los neumococos resistentes a la penicilina pueden englobarse en uno de los cinco siguientes serogrupos/serotipos: 6, 9, 14, 19 o 23. Los más prevalentes en niños con infección neumocócica invasora son 14, 19, 1 y 6B, con una frecuencia superior al 10%, mientras que en los adultos el serotipo/serogrupo más prevalente es el 3 (aunque el espectro es más amplio).

Los enterococos son una causa importante de infección nosocomial, en gran medida debido al aumento de la resistencia a gran variedad de agentes antimicrobianos, entre ellos los glucopéptidos. El uso de antibióticos en veterinaria, así como el incremento de la administración de vancomicina para el tratamiento de las infecciones causadas por SARM, podrían ser algunos de los factores que contribuyen a la aparición de resistencia a los glucopéptidos.

Las cepas de *Streptococcus pyogenes* continúan siendo sensibles a la penicilina, sin que se hayan detectado resistencias a este antibiótico. No ocurre lo mismo con los macrólidos, en concreto con la eritromicina, pues desde la primera descripción de resistencia a la eritromicina, en 1959, los porcentajes han crecido de forma desigual en función del área geográfica.

Los estreptococos del grupo *viridans* son los agentes causales más frecuentes de endocarditis infecciosa, así como de otras infecciones graves, sobre todo en pacientes neutropénicos. Las especies que se aíslan con mayor frecuencia son *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis* y *Streptococcus sanguis*. Los estreptococos *viridans* se están revelando como causa habitual de bacteriemia en pacientes neutropénicos, detectándose un 2% de cepas resistentes a la penicilina y un 19% con resistencia intermedia, aunque también se han descrito mayores porcentajes de resistencia (56% de aislamientos no sensibles a la penicilina en Estados Unidos y 34% en España).

Ponencia

Epidemiología de las multirresistencias en bacilos gramnegativos no fermentadores

J. Calvo

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

El problema de la multirresistencia a los antimicrobianos en las bacterias gramnegativas alcanza su máxima expresión en el grupo de los bacilos no fermentadores (BGGNF). Entre la enorme diversidad de BGNNF de importancia clínica, las tres especies de mayor relevancia son, en la actualidad, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia*. Menos frecuentes son las infecciones causadas por otras especies de *Pseudomonas* y *Acinetobacter*, *Burkholderia* spp., *Shewanella algae*, *Brevundimonas* spp., *Comamonas* spp., *Flavobacterium* spp., *Ochrobactrum anthropi*, *Sphingobacterium spiritivorum*... Desgraciadamente, la información microbiológica disponible sobre estos otros agentes, en particular sobre los mecanismos de resistencia y su trascendencia clínica, es limitada, y los aspectos epidemiológicos de las infecciones que causan son también, en muchos casos, poco conocidos.

Resulta interesante señalar que en los últimos años se han llevado a cabo en España importantes estudios relacionados con *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *S. maltophilia*.

P. aeruginosa es un claro exponente de patógeno multirresistente, pues presenta resistencia natural, entre otros, a la mayoría de las penicilinas, las cefalosporinas de primera y segunda generación, y muchas de las de tercera, tetraciclinas, cloranfenicol, cotrimoxazol, rifampicina...

De todas las especies del género *Acinetobacter*, la de mayor relevancia clínica es *A. baumannii*. Este microorganismo tiene una gran facilidad para desarrollar resistencia a los antimicrobianos, por lo que la aparición de cepas multirresistentes en el medio hospitalario es un grave problema desde hace algunos años. Afortunadamente, por el momento no parece que el problema se esté extendiendo a la comunidad (como ocurre con otros patógenos multirresistentes), aunque resulta preocupante la reciente publicación de infecciones de heridas y osteomielitis en soldados de la última guerra de Iraq cuyo posible origen extrahospitalario aún no ha quedado claro.

Prácticamente todas las cepas de *S. maltophilia* que se aíslan en muestras clínicas son multirresistentes, por lo que en este caso la epidemiología de la multirresistencia se solapa con la del propio microorganismo. Existen varios estudios relacionados con la colonización e infección por este agente en pacientes con fibrosis quística, pero en los últimos años también se ha estudiado su importancia en la infección en las UCI y otras áreas hospitalarias.

Ponencia

Epidemiología de las multirresistencias en enterobacterias

L. Martínez Martínez

*Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,
y Departamento de Biología Molecular, Universidad de Cantabria, Santander*

La multirresistencia de las enterobacterias a los antimicrobianos se relaciona fundamentalmente con dos procesos distintos:

- La presencia de plásmidos que codifican múltiples mecanismos específicos de alto grado. Estos plásmidos pueden incluir elementos que favorecen la movilidad de genes de resistencia, como transposones e integrones, en los que pueden encontrarse varios genes de resistencia.
- La existencia de mutaciones en genes estructurales o reguladores que, en la mayoría de los casos, confieren resistencia de bajo grado a diversos compuestos.

Por razones mal conocidas, es bastante habitual que las cepas clínicas portadoras de plásmidos de multirresistencia acumulen también mutaciones cromosómicas que contribuyen a aumentar el grado de resistencia.

Desde un punto de vista bioquímico, los principales mecanismos implicados en la multirresistencia a los compuestos habitualmente empleados en el tratamiento de las infecciones producidas por enterobacterias pueden dividirse en específicos e inespecíficos.

MECANISMOS ESPECÍFICOS DE RESISTENCIA

- Producción de betalactamasas de amplio espectro, habitualmente plasmídicas, pero en algunas especies (*Klebsiella*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter koseri*...) codificadas por genes cromosómicos.
- Producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).
- Producción de betalactamasas de tipo AmpC, tanto codificadas por genes cromosómicos como codificadas por plásmidos (estas últimas más importantes para el problema de la multirresistencia).
- Producción de betalactamasas resistentes a los inhibidores de betalactamasas.
- Producción de carbapenemasas.

- Alteraciones de las topoisomerasas, que confieren resistencia a las fluoroquinolonas.
- Protección de las topoisomerasas por proteínas de la familia Qnr.
- Producción de enzimasificadoras de aminoglucósidos.

Además, hemos de considerar la relevancia en este tipo de mecanismos que afectan a compuestos de mucho menor interés terapéutico, como tetraciclinas, cloranfenicol, sulfamidas, trimetoprima, etc., y que al estar codificados por genes incluidos en plásmidos de multiresistencia pueden contribuir a la selección de dichos plásmidos.

MECANISMOS INESPECÍFICOS DE RESISTENCIAS

- Alteraciones de la permeabilidad, habitualmente asociados a pérdida o modificaciones estructurales de las porinas.
- Producción de bombas de expulsión activa. La expresión de estos sistemas es fundamental para que otros mecanismos específicos causen resistencia de importancia clínica, y su sobreexpresión aumenta aún más la resistencia.

Teniendo en cuenta esta gran variabilidad de mecanismos, los principales problemas de resistencia, en particular en España, son:

- 1) La producción de BLEE por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y, en menor medida, otras enterobacterias (*Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Salmonella enterica*...).
- 2) La resistencia a las quinolonas de *E. coli*, y con menos frecuencia de otras especies como *P. mirabilis*, *S. enterica*, etc.
- 3) La hiperproducción de AmpC cromosómica, en particular en *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae* y *Citrobacter freundii*, y con importancia creciente en *E. coli*.
- 4) La multiresistencia de *S. enterica*.
- 5) La aparición de nuevos problemas de resistencia, relacionados, entre otros, con:
 - La resistencia a asociaciones de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas.
 - La producción de betalactamasas plasmídicas de tipo AmpC (sobre todo en *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis*, *E. coli* y *S. enterica*).
 - La producción de carbapenemasas.
 - La expresión de proteínas Qnr.

Ponencia

¿Hasta cuándo la multirresistencia será sólo un problema emergente?

J. Rodríguez Baño

Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

El catastrofismo es una táctica muy utilizada por los agoreros interesados en desviar la atención y los recursos a las áreas que más pueden beneficiarles. Esta práctica se ha extendido tanto que las reacciones ante los mensajes que anuncian catástrofes venideras producen reacciones paradójicas, que van desde la alarma excesiva a la incredulidad. Quizá la única manera de comunicar situaciones de riesgo real sea huyendo del catastrofismo, aportando pruebas y posibles soluciones.

No hay miedo a parecer catastrofista afirmando que la resistencia antimicrobiana es un problema sanitario de primera magnitud; es una realidad que no admite controversias, y como tal ha sido reconocido por organismos sanitarios y políticos, así como por sociedades científicas. Los patógenos multirresistentes, que podríamos definir como aquellos que son resistentes a más de una familia de los antimicrobianos habitualmente utilizados para tratarlos, sólo suponen el aspecto más grave de este problema. Sin embargo, algunas circunstancias hacen que estén adquiriendo un gran protagonismo en los últimos años.

Por tanto, la respuesta que se me ocurre a la estimulante pregunta que da título a esta ponencia es “ya”. Los patógenos multirresistentes ya no son sólo un problema emergente, una novedad, una curiosidad, sino algo más. Son un problema real para los pacientes, para los profesionales sanitarios, para los gestores y para la sociedad, porque producen preocupación, enfermedad y muerte, son difíciles de tratar y de controlar, cuestan mucho dinero y, además, a su vez alimentan y hacen crecer la espiral de la multirresistencia. Esta realidad es infravalorada con frecuencia por personas alejadas del problema o mal informadas; y la mala información puede deberse tanto a una falta de ella como a una mala gestión de su exceso.

Hay otra cuestión a considerar: la tolerancia social y profesional a los efectos adversos relacionados con la atención sanitaria es cada vez más baja. Las infecciones nosocomiales, y por tanto los microorganismos multirresistentes, forman parte de éstos, entendidos dentro de conceptos más amplios como los de seguridad y calidad asistencial.