

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CIEGO DE AVILA

Resistencia bacteriana a gérmenes grampositivos en la unidad de cuidados intensivos.

Bacterial Resistance to Gram-positive Germs at the Intensive Care Unit.

Héctor Daniel Muara Álvarez(1), Janelly María Hernández Morgado(2), Katia Villamil Fumero(3).

RESUMEN

Los gérmenes grampositivos son causantes de múltiples infecciones hospitalarias, con frecuencia graves. Dentro de ellas el estafilococo aureus y el enterococos han desarrollado resistencia a diferentes antibióticos por mecanismos variados. Otros como el streptococo pneumoniae, muestran una alta resistencia a la penicilina y a otros grupos de antibióticos, siendo decisivos la realización de formas rutinarias de pruebas de sensibilidad antibiótica en todos los aislamientos procedentes de muestras con significación clínica como pueden ser los hemocultivos, muestras de LCR y otros líquidos estériles.

Palabras Claves: GÉRMENES; ANTIBIÓTICOS; RESISTENCIA

1. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Especialista de Segundo Grado en Medicina Intensiva y Emergencias Médicas. Profesor Instructor
2. Especialista de Primer Grado en MGI. Profesora Instructora
3. Especialista de Primer Grado en MGI. Profesora Instructora

INTRODUCCIÓN

Las neumonías nosocomiales se encuentran entre las infecciones prevalentes y de mayor mortalidad en las UTI y empeoran el pronóstico en relación con esa resistencia. La comprensión y solución de este problema en enfermos con infecciones respiratorias sobrepasa a la medicina respiratoria y requiere la extensión a todos los pacientes internados en las UTI.

La alarma se está haciendo cada vez más generalizada, sobre todo desde que se han aislado varias cepas de Staphylococcus aureus resistentes a vancomicina en hospitales de distintos lugares del planeta. Esta bacteria es el agente de múltiples infecciones hospitalarias, con frecuencia graves, y el aislamiento de cepas de S. aureus resistentes a todos los antibióticos salvo la vancomicina, una de las últimas líneas de defensa, no era infrecuente. La resistencia a antibióticos ha ido creciendo de forma constante, y ya se han aislado cepas de Enterococcus faecalis, Mycobacterium tuberculosis o Pseudomonas aeruginosa resistentes a todos los antibióticos disponibles en clínica 1

DESARROLLO

Resistencia bacteriana a Staphylococcus.

Staphylococcus aureus.

Staphylococcus aureus es la principal especie patógena de su género, causa común de infecciones diversas, tanto de origen comunitario como hospitalario. El interés actual del estudio de este patógeno deriva, bien de su elevada frecuencia, o por representar, en el caso de cepas resistentes a meticilina (aislados SARM), una de las principales causas de brotes de infección nosocomial en nuestro país.

Las cepas SARM se identificaron de forma casi inmediata tras la introducción de la meticilina en terapéutica (Jevons, 1961; Knox 1961). Los primeros brotes de infección nosocomial se describieron en hospitales europeos al inicio de los años sesenta. Desde entonces, su prevalencia ha ido creciendo en la mayoría de las áreas hospitalarias, consideradas de alto riesgo, como las Unidades de Cuidados Intensivos, y en zonas endémicas para este tipo de infección.

Pautas de identificación de Staphylococcus aureus

El género *Staphylococcus* incluye actualmente 32 especies y 8 subespecies aerobias y anaerobias facultativas, con la excepción de *S. saccharolyticus* y *S. aureus* subespecie *anaerobius*, que son anaerobias estrictas. De éstas, sólo aproximadamente 12 se encuentran normalmente colonizando al huésped humano, siendo *S. aureus* sin duda, la principal dentro del mencionado género. Aparecen como bacterias cocáceas grampositivas agrupadas en parejas, tétradas, cadenas cortas o, de forma característica, como racimos irregulares. Son inmóviles y no esporuladas. Crecen bien en los medios de cultivo habituales, muestran β -hemólisis en medios con sangre, y son capaces de desarrollarse a altas concentraciones de NaCl (medio selectivo de Chapman). 2,3

Las principales características identificativas de *S. aureus* que sirven para su diferenciación de otras especies del género son:

1. Producción de coagulasa.
2. Sensibilidad al disco de 5 mg de novobiocina.
3. Actividad fosfatasa alcalina.
4. Producción aeróbica de ácido a partir de D-trealosa y D-manitol.
5. Producción de desoxirribonucleasa termoestable.

Las cepas de *S. aureus* dan positivas, además, las siguientes reacciones: β -glucosidasa, arginina descarboxilasa, N-acetilglucosamina, acetoina, reducción de nitratos, ureasa y resistencia a la polimixina B (disco 300 U) (Kloos y Bannerman, 1995).

Mecanismos de resistencia y técnicas de detección

La prevención de la aparición de brotes nosocomiales por SARM se basa en medidas que incluyen, tanto los sistemas de vigilancia epidemiológica, como el cribado de portadores en el personal sanitario o las medidas de aislamiento y control en caso necesario. Uno de los factores más importantes sería la detección de las cepas SARM mediante un método sencillo, rápido y fiable, con el fin de controlar tanto portadores como enfermos. Sin embargo, la particular expresión fenotípica de la resistencia que este microorganismo posee, supone un problema técnico para su detección microbiológica. 4,5

Mecanismos de resistencia a la meticilina

Se han descrito, al menos, tres mecanismos de resistencia de *S. aureus* a los β -lactámicos, en muchas ocasiones relacionados entre sí: producción de β -lactamasas, fenómenos de tolerancia y resistencia por proteínas fijadoras de penicilina (PBP) modificadas o supernumerarias, conocida como resistencia intrínseca a meticilina.

El empleo habitual en los laboratorios de Microbiología Clínica de sistemas automatizados de microdilución para la detección de este tipo de cepas obliga, por su menor sensibilidad, especificidad y eficacia diagnóstica con respecto al sistema de referencia, a confirmar los resultados mediante alguno de los métodos anteriormente comentados, inicialmente con el de difusión disco-placa. Un método alternativo, rápido y eficaz, aunque no aplicable en la rutina, es la detección del gen *mecA* por métodos de amplificación mediante PCR. Este método poseería la ventaja de no estar sujeto a las condiciones del crecimiento de la cepa, pudiendo aplicarse a gran número de aislados y podría ser aconsejable en casos de duda con valores de CMI cercanas al límite. 6,7,8,9

Aspectos patogénicos y epidemiológicos

El principal reservorio de *S. aureus* es el ser humano, hallándose en los portadores sanos, especialmente en las fosas nasales, así como en los pacientes infectados. La colonización puede asentar sobre la mucosa nasal, orofaringe, epidermis íntegra, úlceras crónicas cutáneas, heridas en fase de cicatrización o en la uretra de portadores de sonda.

S. aureus posee una gran capacidad para sobrevivir en un ambiente adverso y, por la acción de sus determinantes de patogenicidad (cápsula mucoide polisacárida, componentes antigénicos de la pared, producción de enzimas como catalasa, coagulasa, hialuronidasa, estafiloquinasas, lipasas, β -lactamasas, o la secreción de diversas toxinas como la exotoxina epidermolítica, enterotoxinas o la toxina del síndrome de shock tóxico), acaba produciendo infección.

Además, *S. aureus* interacciona con múltiples receptores del huésped a través de diversos componentes de superficie. Presenta asimismo una elevada capacidad de adherencia a diversos sustratos *in vitro*, por mecanismos que se activan también sobre diversos materiales inanimados como el polimetacrilato, el teflón o la mayoría de materiales protésicos.

Al igual que *S. aureus* sensible a la meticilina, las cepas SARM se introducen en el medio hospitalario a través de pacientes, visitantes o trabajadores sanitarios. El reservorio fundamental lo constituyen los pacientes ingresados que están infectados o colonizados, extendiéndose a otros pacientes principalmente por medio de las manos del personal sanitario (infección cruzada). A medida que progresa un brote epidémico, aumenta el número de portadores nasales de SARM que constituyen, a menudo, la propia fuente de infección.¹

La infección se produce, en general, en zonas con alteraciones previas de la barrera mucocutánea debidas a heridas traumáticas, intervenciones quirúrgicas, instrumentación, drogadicción parenteral, enfermedades dermatológicas, úlceras isquémicas, etc. A partir de esta fuente endógena, *S. aureus*, que se comportaba hasta entonces como comensal, rompe el delicado equilibrio que impedía su capacidad de proliferación y ocasiona una infección local o generalizada. La morbilidad será variable y dependerá de factores propios del huésped, del tipo de infección y de la precocidad del tratamiento.^{3,9,10}

Manifestaciones clínicas en los SARM

Desde el punto de vista clínico, las infecciones por SARM no difieren de las producidas por *S. aureus* sensible a la meticilina y, por tanto, las cepas resistentes tienen la misma capacidad patogénica para colonizar y causar infección.

Las infecciones más comunes son las que afectan al tejido cutáneo y subcutáneo (lesiones supuradas o abscesificadas), las infecciones de herida quirúrgica, bacteriemia, neumonía, osteomielitis, artritis y la infección asociada al catéter intravascular o sondaje urinario. Entre las complicaciones potencialmente graves de la bacteriemia estafilocócica se encuentran el shock séptico y las infecciones metastásicas graves, como la endocarditis aguda, miocarditis, pericarditis, meningitis, artritis, osteomielitis, neumonía y abscesos.

La multiresistencia en SARM es también un factor clave de transcendencia clínico-terapéutica y sobre los costes sanitarios, por la necesidad de tratamientos antibióticos parenterales que prolongan la estancia media de los pacientes afectados. Además, el uso masivo y selectivo de glucopéptidos, puede llegar a desencadenar, por presión selectiva, la resistencia a este tipo de compuestos, con imprevisibles consecuencias.

Caracterización epidemiológica de los aislamientos de SARM

Para la adecuada investigación de un brote epidémico por SARM se requerirá básicamente del aislamiento e identificación de las cepas causales, a partir de los pacientes infectados y, en los casos indicados, a partir de muestras de personal sanitario y ambiental potencialmente colonizado o contaminado, respectivamente.

Se ha utilizado una amplia variedad de métodos de tipificación, encaminados a demostrar la similitud fenotípica o genotípica entre los distintos aislamientos, como base para definir el brote epidémico, constatar la fuente de contaminación, la vía de transmisión y, en última instancia, poder tomar las medidas adecuadas de control. Los métodos más comunes (antibiotipia, biotipia, fagotipia) se basan en las diferencias fenotípicas entre cepas, pero presentan en general una serie de limitaciones, principalmente debidas a la expresión variable de los caracteres fenotípicos.^{11,12} La antibiotipia mediante difusión en agar con discos de antibióticos es el método de tipificación inicial más frecuente para reconocer y agrupar las cepas circulantes. A pesar de poseer menor poder de discriminación que los métodos de análisis molecular, se ha constatado su utilidad para la caracterización de brotes nosocomiales por SARM.¹³

Tratamiento

Aunque en los últimos tiempos se ha documentado, en Japón (Hiramatsu et al., 1997) y en EEUU (CDC, 1997), el hallazgo de cepas SARM con sensibilidad reducida a la vancomicina, este antibiótico, con quien se tiene una mayor experiencia clínica, y la teicoplanina, constituyen en la actualidad los fármacos de primera elección en el tratamiento de las infecciones causadas por cepas SARM. La teicoplanina posee una vida media más larga y puede administrarse por vía intramuscular, sin requerir control de dosis; también presenta menos efectos secundarios.¹⁴

Se ha tratado de combinar la vancomicina con la rifampicina, ácido fusídico o fosfomicina, aunque en los ensayos clínicos aleatorios no se ha demostrado la ventaja de dichas combinaciones sobre la vancomicina sola.⁸ Estos antibióticos no deben prescribirse solos porque seleccionan mutantes

resistentes, pero pueden ser útiles cuando se combinan con la vancomicina para el tratamiento de las infecciones óseas, articulares, endocarditis o meningitis, gracias a su mayor distribución tisular.

Las cepas SARM son, a menudo, resistentes a los aminoglucósidos, quinolonas, clindamicina y macrólidos. Además, no siempre la demostración de sensibilidad in vitro frente a estos antimicrobianos lleva aparejados buenos resultados terapéuticos. La asociación de vancomicina con gentamicina, si la cepa SARM es sensible a ésta, podría emplearse en casos de endocarditis infecciosa sobre prótesis valvulares .15

Algunas nuevas fluoroquinolonas, como el trovafloxacin y el DU-6859a (Giamarellos-Borboulis et al., 1997), estreptograminas como la RP-59500 (quinupristina-dalfopristina), oxazolidinonas como el linezolid, y los derivados carbapenémicos con elevada afinidad por la PBP2a, como el L-695,256 son nuevos agentes antibacterianos con potente actividad frente a los SARM, pendientes de validar mediante ensayos clínicos.16

Resistencia bacteriana: *Streptococcus pneumoniae*.

Detección de la resistencia:

Actualmente, y ante la alta frecuencia de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina y a otros grupos de antibióticos, es obligatorio realizar de forma rutinaria pruebas de sensibilidad antibiótica en todos los aislamientos procedentes de muestras con significación clínica, como pueden ser los hemocultivos, muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) y otros líquidos estériles.

Se recomienda, además, utilizar en estos casos un método cuantitativo de microdilución, con el cual puede determinarse el valor exacto de la CMI, sobre todo de los antibióticos β -lactámicos y de otros grupos de antibióticos que puedan ser alternativas terapéuticas en las infecciones graves. En las cepas aisladas de las llamadas "muestras no invasivas", como los exudados óticos o esputos, es aconsejable realizar también estudios de sensibilidad antibiótica, más por motivos epidemiológicos que por necesidad clínica, aunque en estos casos podría utilizarse en primer lugar un método de difusión con disco como prueba de cribado para detectar las cepas resistentes a la penicilina y a otros antibióticos.

2,17

Detección de la resistencia a la penicilina

En el estudio de la sensibilidad de *S. pneumoniae* a la penicilina, es importante recordar que el método de difusión con un disco no es un método fiable para la detección de la resistencia a dicho antibiótico, debido a la ausencia de correlación entre los halos de inhibición del disco de penicilina y la CMI correspondiente. Así, las cepas con resistencia intermedia o de bajo nivel a la penicilina (CIM entre 0,12 μ g/ml y 1 μ g/ml) pueden presentar halos de inhibición con el disco de penicilina relativamente grandes.

Como método alternativo de cribado, se aconseja emplear discos de oxacilina de 1 μ g para detectar las cepas resistentes a la penicilina. Los halos de inhibición inferiores a 19 mm con el disco de oxacilina se correlacionan bien con la resistencia a la penicilina. Sin embargo, hay que resaltar que esta prueba no discrimina bien entre las cepas con resistencia intermedia y las cepas con resistencia elevada (CIM \geq 2 μ g/ml). En estos casos debe emplearse un método cuantitativo para determinar la CMI exacta a la penicilina, ya sea el método de referencia de microdilución o el método difusión con tiras de E-test® . La correlación entre las CMI obtenidas mediante la difusión con tiras (E-test®) y el método de microdilución es buena aunque, en ocasiones, el valor de la CMI determinado por aquél puede ser una dilución menor respecto al obtenido por la técnica de microdilución, algo que también se observan en los resultados del presente control.

Detección de la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación

Los métodos de difusión tampoco resultan satisfactorios para la detección de la resistencia a la cefotaxima o la ceftriaxona. Al igual que en el caso de la penicilina, se han buscado soluciones alternativas utilizando discos de cefuroxima o ceftizoxima. Sin embargo, los resultados obtenidos no son por ahora concluyentes. No se dispone, en nuestra opinión, de un buen método de cribado y debe determinarse la CMI de la cefotaxima o de la ceftriaxona mediante un método cuantitativo (microdilución o difusión con tiras; E-test®) cuando sea aconsejable por razones clínicas.18-20

Detección de la resistencia a los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas

A diferencia de los ejemplos anteriores, los métodos de difusión con disco, sí resultan fiables para la detección de la resistencia a este grupo de antibióticos. Más aún, en ocasiones, pueden servir de ayuda en la caracterización fenotípica del mecanismo de resistencia, contrariamente a lo que puede ocurrir si se utiliza únicamente un método de microdilución. Concretamente, al utilizar el método de difusión con disco, puede diferenciarse el fenotipo de resistencia debido a alteraciones en el lugar de actuación de estos compuestos (el ARN ribosomal y la síntesis de proteínas), del originado por la expulsión activa de la eritromicina y de los compuestos análogos de 14 y 15 átomos fuera de la célula bacteriana.

El primero de los mecanismos confiere resistencia cruzada a todos los macrólidos (M), incluyendo los derivados con núcleos de 14, 15 y 16 átomos, a las lincosamidas (L) y a las estreptograminas B (SB). Este fenotipo, referido como MLSB, es el más frecuente en nuestro medio y puede expresarse, a su vez, de forma constitutiva o de forma inducible. En el primer caso, al estudiar la cepa mediante el método de difusión, no se observa halo de inhibición del crecimiento alrededor del disco de eritromicina (macrólidos) y tampoco del de clindamicina (lincosamidas) sin que, obviamente, exista interferencia de uno respecto del otro disco de antibiótico. En el fenotipo MLSB inducible, por el contrario, al colocar los discos de eritromicina y clindamicina a suficiente distancia, alrededor de 1,5 cm uno de otro, puede observarse la influencia de la eritromicina sobre la clindamicina cuyo halo queda recortado por interferencia del primer antibiótico.

Más recientemente, se ha descrito un segundo mecanismo que confiere únicamente resistencia a los compuestos de 14 y 15 átomos, incluida la eritromicina, y sensibilidad a los de 16, a las lincosamidas y estreptograminas. Como se ha dicho, implica la expulsión activa de estos compuestos hacia el exterior de la célula. Este fenotipo, denominado M, es muy poco frecuente en nuestro medio. Al revés de lo que ocurre con las cepas que presentan el fenotipo MLSB inducible, cuando se colocan los discos de eritromicina y clindamicina a una distancia conveniente, se observa una inhibición del crecimiento alrededor del disco de la eritromicina y un halo con diámetro ≥ 25 mm con el disco de clindamicina, no detectándose ninguna influencia entre ambos discos de antibiótico.

En resumen, en los casos en los que se observe una discordancia entre la sensibilidad a la eritromicina u a otros macrólidos de 14 y 15 átomos y la sensibilidad a las lincosamidas, el empleo de los métodos de microdilución debería ser complementado mediante un método de difusión con disco, con la finalidad de caracterizar el fenotipo de resistencia.^{2,3,4,21}

. En los casos de neumonía neumocócica del adulto la mortalidad es de alrededor de 5%, alcanzando hasta un 25-30% cuando el cuadro de neumonía es grave desde el punto de vista de presentación clínica.²²

En los últimos años se han producido cambios importantes en la epidemiología de la infección neumocócica. En primer lugar, el incremento de la prevalencia de dichas infecciones en determinados grupos de riesgo, como son los pacientes ancianos, los que tienen infección por el VIH y aquéllos que presentan enfermedades debilitantes crónicas. En segundo lugar, el desarrollo de la resistencia a los antibióticos con los consiguientes problemas terapéuticos. Así, durante la década de los años ochenta y noventa se ha observado en todo el mundo el desarrollo de resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina (por alteraciones de las proteínas fijadoras de penicilina), así como a otros múltiples antibióticos.

Desde el punto de vista terapéutico, es importante conocer que los neumococos resistentes a la penicilina presentan resistencia cruzada con el resto de β -lactámicos, aunque existen variaciones según cada antibiótico en particular. Las cefalosporinas parenterales que, en general, conservan mejor actividad frente a las cepas de neumococo resistentes a la penicilina son la cefotaxima, ceftriaxona, cefpiroma y cefepima; los carbapenémicos, como el imipenem y meropenem, son más activos que las cefalosporinas; entre los β -lactámicos orales, la amoxicilina es la más activa seguida de la cefuroxima y cefpodoxima. Es importante resaltar que otras cefalosporinas como la cefixima, cefaclor y ceftazidima tienen poca actividad in vitro frente a los neumococos resistentes a la penicilina y no deberían utilizarse en el tratamiento de las infecciones neumocócicas.

La eritromicina ha sido durante mucho tiempo una alternativa a la penicilina en el tratamiento de las infecciones respiratorias. Sin embargo, en el momento actual, alrededor de un 20-30% de los

neumococos son resistentes a este antibiótico y, como se ha dicho anteriormente, las cepas resistentes a la eritromicina suelen mostrar resistencia cruzada con el resto de macrólidos y lincosamidas.

Recientemente se ha descrito la aparición de resistencia en los neumococos a las quinolonas, definida como una CIM para el ciprofloxacino $\geq 4 \mu\text{g/ml}$. En nuestro ámbito geográfico estas cepas representan alrededor del 3% de los aislamientos. Aunque los nuevos compuestos de este grupo muestran por ahora valores de CMI más bajos que los correspondientes al ciprofloxacino, conviene tener bien presente que las cepas resistentes presentan mutaciones en los genes codificadores de la resistencia y, por lo tanto, no se conoce lo que puede ocurrir en un futuro. Además, algunas de las nuevas quinolonas se han asociado a efectos adversos importantes, como toxicidad hepática y cardíaca.²³

Factores de riesgo e importancia clínica de la resistencia antibiótica en *S. pneumoniae*

Entre los factores de riesgo asociados con la resistencia a la penicilina o con la multiresistencia de *S. pneumoniae* destaca la utilización previa de antibióticos β -lactámicos y de otros antibióticos, sobre todo cuando el tratamiento es prolongado y se utilizan dosis bajas. Otros factores implicados son la edad, con una mayor frecuencia de cepas resistentes en los niños menores de dos años, la hospitalización previa, la estancia en guarderías y en centros que atienden a pacientes crónicos, etc. Por ello, la utilización racional de los antimicrobianos debe ser una herramienta fundamental para el control de la resistencia y para la disminución de la prevalencia de estas cepas resistentes.^{3,24}

La importancia clínica de la resistencia antibiótica en la infección neumocócica depende de las propiedades del antibiótico, del mecanismo de resistencia y del tipo de infección. En el caso de los antibióticos β -lactámicos es importante conocer el índice terapéutico, que se define como el cociente entre la concentración de fármaco que se alcanza en el lugar de la infección y la CMI que presenta la cepa. A su vez, la eficacia de los tratamientos β -lactámicos depende, en gran medida, del tiempo en que la concentración del fármaco excede la CIM; algunos estudios muestran que dicho período de tiempo debería corresponder al 40-50% del intervalo de dosis.

Por ello, los niveles actuales de resistencia a la penicilina y a las cefalosporinas no parecen tener importancia clínica en los casos de infección extrameningea y, probablemente, los criterios aceptados de resistencia debieran modificarse o, como mínimo, matizarse atendiendo al lugar de la infección. Por el contrario, se han descrito fallos terapéuticos a la eritromicina, tetraciclinas y ciprofloxacino en el tratamiento de la neumonía neumocócica resistente a dichos antibióticos. ²⁵⁻³⁰

Consideraciones sobre la neumonía nosocomial en unidades de Cuidados Intensivos:

La neumonía nosocomial lidera en mortalidad a las infecciones por microorganismos resistentes en unidades de terapia intensiva (UTI). Hace falta un enfoque global no solo sobre el impacto de las bacterias resistentes en la neumonía nosocomial sino sobre el resto de las infecciones de las UTI. Hasta el 80% de los internados en UTI reciben antibióticos por infecciones graves o como profilaxis; muchas veces injustificados. El uso generalizado de antibióticos aumenta la presión selectiva favorecedora de la aparición de cepas resistentes. Hay evidencias sugestivas de que las infecciones por gérmenes multiresistentes aumentan la mortalidad por enfermedades tales como la neumonía nosocomial. Los gérmenes adquieren resistencia por alguno de estos mecanismos: alteración en la permeabilidad de la pared; producción de enzimas inactivadoras de antibióticos; modificación del sitio blanco de acción, o eflujo. La resistencia se transmite genéticamente por cromosomas o por plásmidos. En la actualidad predominan entre los gram-positivos los estafilococos (*Staphylococcus aureus* y estafilococo coagulasa-negativo) y los enterococos, y entre los gram-negativos los no-fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp) y algunas enterobacterias. El tratamiento antibiótico es el mayor determinante y a su vez parte de la solución de este problema. La solución pasa por el control de infecciones, el diagnóstico y el tratamiento (racional, adecuado, con dosis suficiente), usando la droga indicada, poniendo énfasis en políticas prefijadas de antibióticos, las que deben fomentar el uso racional, la reconsideración del esquema inicial, el uso acotado de combinación de antibióticos, la restricción, la rotación de esquemas, y la limitación del uso en profilaxis.

Resistencia bacteriana a *Enterococcus*:

El enterococo es una bacteria, pertenece a los cocos gram positivos, existen más de 17 especies, las 2 más frecuentes son *faecalis* y *faecium*.

Los enterococos forman parte de la flora gastrointestinal, aislándose en más del 90% de los individuos sanos. A pesar de su escasa virulencia, los enterococos son uno de los principales agentes de infección

nosocomial. La infección enterocócica más frecuente es la urinaria. El enterococo también se aísla en infecciones de heridas pélvicas y abdominales, aunque en estos casos, generalmente, se trata de infecciones mixtas en las que el papel patógeno del enterococo es dudoso. Es causa de bacteriemias primarias o secundarias, endocarditis (entre el 5-20% de ellas tienen este origen) y otras infecciones mucho más infrecuentes, como la meningitis postquirúrgica, las osteomielitis o las infecciones respiratorias. La especie aislada con mayor frecuencia es *Enterococcus faecalis* (80-90%), seguida de *Enterococcus faecium* (5-10%) y otras especies de enterococo (menos del 10%). Aunque, clásicamente, se consideraba que la infección enterocócica era de origen endógeno, la infección exógena, por transmisión cruzada a través de las manos contaminadas del personal sanitario, está claramente demostrada en la actualidad.^{3,4,31}

Mecanismos de resistencia:

Los enterococos se caracterizan por presentar resistencia intrínseca a un gran número de antibióticos (b-lactámicos, lincosaminas, aminoglucósidos y trimetoprim-sulfametoxazol) y por su capacidad para adquirir nuevas resistencias. La resistencia intrínseca a los b-lactámicos se manifiesta por concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) más elevadas que en el género *Streptococcus*. Estos antibióticos, como los glucopéptidos, tienen actividad bacteriostática, pero no bactericida, frente a estos microorganismos, por lo que en caso de infecciones graves como la endocarditis o la meningitis es necesaria una asociación sinérgica y bactericida. La combinación de un aminoglucósido y un agente que actúe sobre la pared celular, como los b-lactámicos o glucopéptidos, permite adquirir la actividad bactericida que desaparece en caso de desarrollo de resistencia elevada a cualquiera de sus componentes.

Existen varios tipos de resistencia a vancomicina los cuales son mediados por transposones facilitando la transmisión del mecanismo a otros bacilos Gram negativos e incluso Gram positivos con consecuencias severas al dejar sin uno de los más valiosos antibióticos a la institución afectada.^{5,8}

Resistencia a vancomicina por *Enterococcus*:

Fenotipo VanA: alto nivel de resistencia a vancomicina (> 64 ug/ml) y resistencia a teicoplanina (> 16 ug/ml). Más frecuencia en *E. faecalis* y *E. faecium*.

Fenotipo VanB: bajo a alto nivel de resistencia a vancomicina (16-512 ug/ml), sin resistencia a teicoplanina.

Fenotipo VanC: resistencia intrínseca de bajo nivel (MICS 2-32 ug/ml). Mayor frecuencia en *E. casseliflavus*, *E. gallinarum*, *E. flavescens*.³

Últimamente, se ha descrito un cuarto tipo, VanD, en una cepa de *E. faecium*.

Tratamiento.

En nuestra Unidad de Cuidados Intensivos, hemos protocolizado el siguiente esquema terapéutico, teniendo en cuenta el mapa microbiológico de la Unidad y la experiencia acumulada a nivel internacional.

CONCLUSIONES

Las neumonías nosocomiales se encuentran entre las infecciones prevalentes y de mayor mortalidad en las UTI y empeoran el pronóstico en relación con esa resistencia. Los gérmenes grampositivos son causantes de múltiples infecciones hospitalarias, con frecuencia graves. Dentro de ellas el estafilococo aureus y el enterococos han desarrollado resistencia a diferentes antibióticos por mecanismos variados. Otros como el streptococo pneumoniae, muestran una alta resistencia a la penicilina y a otros grupos de antibióticos.

ABSTRACT

The gram-positive germs are the causative agents of multiple hospital infections which are frequently serious. Among them, the staphylococcus aureus and streptococcus have developed resistance to different antibiotics by diverse mechanisms. Others like *Streptococcus pneumoniae* has shown high resistance to penicillin and to other group of antibiotics. Antibiotic sensitivity routine tests are critical in

all of the isolates coming from samples with clinical significance as blood culture media can be, samples of cerebrospinal fluid and other sterile fluids.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Starke L, Donnelly P. Antimicrobial therapy in the immunocompromised patient. Current Medical Literature, New York 1992:16-22.
2. Mainardi JL, Shales D. Decreased teicoplanin susceptibility of methicillin resistant strain of staphylococcus aureus. J Infect Dis 2002;171:11646-50.
1. Goodman L, Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics. 8 ed. New York:Pergamon, 1999:1062-1086.
2. Gorbash SL, Bartlett LG. Infectious diseases. Philadelphia: WB Saunders, 2003:231-239.
3. Díaz Rubio M, Espinosa D. Tratado de medicina interna. 2 ed. Madrid: Editorial Panamericana, 1996:584-593.
4. Stein LH. Internal medicine. 4 ed. St Louis Mosby,1999:1154-1168.
5. Murray P, Baron E. Manual of clinical microbiology 6 ed. Washington DC: American Society Medical Press ASM,2000:354-357.
6. Moellering RC Jr. Monitoring serum vancomycin levels: climbing the mountain because there? Clin Infect Dis 2004;18:544-6.
7. Abramowicz M, ed. Handbook of antimicrobial therapy. New York: New Rochelle NY Medical Letter, 1992:24-32.
8. Parrillo JE. Critical care medicine. Principles of diagnosis and management. St Louis: Mosby; 2003.
9. Acar J. Les infections staphylococcoses. Tempo Med 1993;502:13.
10. Goering RV, Tey PD. Usefulness of pulsed-field gel electrophoresis in the epidemiological analysis of staphylococcus aureus isolates with decreased susceptibility to teicoplanin. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995;14:546-550.
11. Townsend G, Scheld U. Anti-inflammatory therapy for Bacterial Meningitis. Clin Immunother 2002;3:236-238.
12. Van N, Lesput P. Native valve endocarditis due to nutritionally variant staphylococcus adjacens associated with enterococcus faecium. Eur Clin Microbiol Infect Dis 2002;14:543-545.
13. Braunwald E. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 4 ed. Philadelphia Saunders, 1992:656-662.
14. Dupont C, Valer B. Endocarditis a Corinebacterium diptheriae mitis chez des patients non immunodéprimés 2 cas. Rev Med Intern 1992;13:504.
15. Eliopoulos G. The 10 most common questions about resistant enterococcal infections. Infect Dis Clin Pract 2001; 3(2):236-239.
16. Gold HS, Unal S. A gene conferring resistance to vancomycin but not teicoplanin in isolates of enterococcus faecalis and enterococcus faecium demonstrates homology with van B, van A, van C genes of enterococcus. Antimicrob Agents Chemother 2003; 37(8):155-158.
17. Tomás A. Antimicrobial resistance. N Engl J Med 2004;17:330-333.
18. Odorholary L. Endocardite sur valve native à lactobacillus casei subespecieis casei. Méd Nat Infect 2004; 24:110-1.
19. Collins A. In vitro activity of ramoplanin against vancomycin resistant gram positive organisms. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37(6):1364-6.
20. Jacques A. Multiresistance du pneumocoque. Un bilan à l'échelle mondiale. Impact Médical Hebdo 2003; 242:24-6.
21. Goldstein F, Acar J. Comparative activity of teicoplanin and vancomycin against 400 penicillin susceptible and resistant streptococcus pneumoniae. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000;13:116-124.
22. Ban N, Nissen P, Hansen J, Moore PB, Steitz TA. The complete atomic structure of the large ribosomal subunit at 2.4 Å resolution. Science 2000; 289:905-920.
23. Barnett ED, Klein JO. The problem of resistant bacteria for the management of acute otitis media. Pediatr Clin North Am 1995;42:509-517.

24. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM Jr. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. *Clin Infect Dis* 1998; 26:811-838.
25. Bisno AL. Acute pharyngitis. *N Engl J Med* 2001; 344:205-211.
26. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:187-195.
27. Breiman RF, Butler JC, Tenover FC, Elliott JA, Facklam RR. Emergence of drug-resistant pneumococcal infections in the United States. *JAMA* 1994; 271:1831-1835.
28. Buckingham SC, Brown SP, Joaquin VH. Breakthrough bacteremia and meningitis during treatment with cephalosporins parenterally for pneumococcal pneumonia. *J Pediatr* 1998;132:174-176.
29. Catalan MJ, Fernandez JM, Vazquez A, Varela de Seijas E, Suarez A, Bernaldo de Quiros JC. Failure of cefotaxime in the treatment of meningitis due to.