



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO.

HOSPITAL GENERAL DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ

TESIS:

*FRECUENCIA DE INFECCIONES ASOCIADAS A LA ATENCION DE LA SALUD (IAS) POR
BACTERIAS DEL GRUPO ESCAPE EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL AÑO 2016*

PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DR. JOSE LUIS ALPIZAR ROMERO

ASESORES

DRA. LETICIA NARVAEZ MACIAS.

DR. ENRIQUE ROJANO LASTRA



Ciudad Universitaria, CD. MX., Noviembre 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

A mis papas por su apoyo incondicional, por sus consejos, su paciencia y por la confianza que han depositado en mi; por siempre estar a mi lado a pesar de las circunstancias y por alentarme a lograr todos mis sueños y metas.

A mis hermanos por estar conmigo en todas las etapas de mi vida, por su motivación y consejos para lograr llegar hasta este momento y por enseñarme disfrutar cada momento de mi vida

A mi familia por seguir mis pasos de cerca, por su alegría, cariño y atención brindada y por todos los momentos que hemos compartido

A todos mis amigos y a la gente que ha formado parte de mi vida ya que sin ustedes no seria la persona que soy ahora

Al Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado por el apoyo y beca otorgada para la realización de este proyecto

A la Universidad Nacional Autonoma de Mexico y a mis profesores por el tiempo dedicado, y por la oportunidad brindada para mi formación academica

A todos ustedes muchas gracias

JOSE LUIS ALPIZAR ROMERO

FIRMAS

DRA. MARTHA OLIVIA MATIAS GARATE
DIRECTORA GENERAL
HOSPITAL DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ. ISSSTE

DR. ANGEL CHAVEZ MENDOZA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR. JOSE BENJAMIN REGALADO ARANA
COORDINADOR DEL SERVICIO DE MEDICINA
INTERNA

DRA. LAURA SILVIA IBAÑEZ HERNANDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD

DRA. LETICIA NARVAEZ MACIAS/DR. ENRIQUE ROJANO LASTRA
DIRECTORES DE TESIS

DR. JOSE LUIS ALPIZAR ROMERO
MEDICO RESIDENTE DE
MEDICINA INTERNA

Protocolo aprobado por las comisiones de Ética e Investigación del Hospital General

Fernando Quiroz Gutiérrez con folio de registro

ÍNDICE.

RESUMEN	6
JUSTIFICACION:.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:.....	9
HIPOTESIS:	8
OBJETIVO GENERAL:.....	9
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	10
DISEÑO DE ESTUDIO:.....	11
CRITERIOS DE INCLUSION:.....	11
CRITERIOS DE EXCLUSION:	11
DEFINICION DE VARIABLES:.....	12
MARCO TEORICO	14
EPIDEMIOLOGIA	16
ENTEROCOCCOS FAECIUM RESISTENTE A VANCOMICINA	22
STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA.....	26
CLOSTRIDIUM DIFFICILE	34
ACITENOBACTER BAUMANNII.....	42
PSEUDOMONA AERUGINOSA	48
ESPECIES DE ENTEROBACTER	58
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	63
ESCHERICHIA COLI.....	66
PROTEUS MIRABILIS	70
RESULTADOS.....	73
DISCUSION	82
CONCLUSIONES.....	84
ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD	86
RECURSOS DISPONIBLES.....	87
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	88
ABREVIATURAS.....	93
ANEXOS.....	94

1. RESUMEN

Antecedentes.

Las infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS) representan un problema de gran importancia clínica y epidemiológica debido a que condicionan mayores tasas de morbilidad y mortalidad, con un incremento consecuente en el costo social de años de vida potencialmente perdidos, así como de años de vida saludables perdidos por muerte prematura o vividos con discapacidades, lo cual se suma al incremento en los días de hospitalización y del gasto económico²⁹. Las infecciones asociadas a los cuidados de la salud (IAAS) aumentan los gastos y reducen la calidad de los servicios médicos. Los costos económicos que conlleva la infección nosocomial suponen gastos extra y se deben al incremento de la estancia del paciente en el centro, a las pruebas complementarias extraordinarias y a la misma infección³³

En la última década se está ante el aumento de la incidencia de infecciones causadas por un grupo de bacterias resistentes a antibióticos incluidas en el término ESCAPE (Enterococcus faecium resistente a vancomicina (ERV), Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM), Clostridium difficile, Acinetobacter baumannii, Pseudomona aeruginosa, especies de Enterobacter y otras Enterobacteriaceae: Klebsiella pneumoniae productora de betalactamasa de espectro extendido, Escherichia coli, Proteus spp)^{15,30}. Estos microorganismos generalmente están implicados en infecciones graves, por lo que actualmente suponen un gran problema de salud pública mundial, incluyendo series de pacientes tratados correctamente y de forma temprana^{5,27}. Recientemente se ha publicado una propuesta para la definición estandarizada de multiresistencia adquirida, en la que, de una forma genérica, se define esta situación cuando existe resistencia a 3 o más familias de antimicrobianos. De igual forma, las bacterias que solo son sensibles a uno o 2 antimicrobianos/grupos se consideran con resistencia extrema, y las que son resistentes a todos los antimicrobianos disponibles, panresistentes⁵.

Este aumento de resistencias antimicrobianas, unido al poco desarrollo de nuevos antibióticos (muy en especial frente a gramnegativos), hace que cada vez dispongamos de menos opciones terapéuticas para el tratamiento de dichas enfermedades infecciosas^{5, 27}.

Palabras clave: nosocomial infections, bacteria ESCAPE ,multiresistant, pan-resistant,resistant extreme

2. Justificación.

Varios patógenos gram-negativos altamente resistentes como especies de *Acinetobacter* multidroga- resistente (MDR), *Pseudomona aeruginosa* y especies de *Klebsiella* y *Escherichia coli* resistentes a carbapenémicos son agentes emergentes importantes en los Estados Unidos y otras partes del mundo. Nuestras opciones terapéuticas para estos microorganismos son extremadamente limitadas, condicionando a que los médicos se vean obligados a utilizar fármacos antiguos, previamente descartados, como la colistina, que son asociados a una toxicidad significativa y para la cual existen datos escasos para guiar la selección del régimen de dosificación o duración de la terapia. El creciente número de pacientes de edad avanzada y pacientes sometidos a cirugía, trasplante y quimioterapia están produciendo un número aún mayor de riesgo de estas infecciones¹.

La resistencia antibacteriana es clínicamente importante en los patógenos gramnegativos que son transmitidos fácilmente entre los individuos en diversos entornos comunitarios a través del agua, saneamiento, higiene y rutas alimentarias. En ambos ámbitos, tanto urbano y rural, existen muchos medios para la diseminación de estos agentes resistentes, y su diseminación incluye la migración humana, hacinamiento, contaminación química, aguas residuales y aguas subterráneas no tratadas².

América Latina, al igual que en otras regiones del mundo, ha generado mayor resistencia bacteriana a los antimicrobianos, por el uso indebido de los mismos (por ejemplo, medicamentos inapropiados, selección, dosificación subóptima, mala adherencia del paciente)². Por lo tanto, el presente trabajo, tiene como propósitos:

- Proporcionar información puntual sobre la frecuencia de las infecciones asociadas a la atención de la salud producidas por las bacterias ESCAPE.
- Conocer la epidemiología de la microbiota local y el perfil microbiológico.

- Aportar información que sirva de ayuda a la toma de decisiones para la construcción de estrategias de atención con calidad y seguridad del paciente acerca del consumo de antimicrobianos.

3. Planteamiento del problema

Las infecciones asociadas a la atención de la salud (IAS), son un problema que cada año va tomando mayor relevancia como un factor de riesgo de la practica asistencial en todos los hospitales a nivel mundial, debido a que su presencia incrementa la morbilidad, mortalidad y costos de atención; las cuales se ven influenciadas por factores como: la alta susceptibilidad a las infecciones de pacientes cada vez de mayor edad con mas enfermedades crónico-degenerativas, así como el aumento en la complejidad de las intervenciones realizadas, o la necesidad de utilizar procedimientos “invasivos” para el diagnóstico o tratamiento, y la presencia cada vez más frecuente de microorganismos resistentes a los actuales antibióticos. Por todo ello, actualmente la tasa de infección intrahospitalaria es considerado un indicador de calidad y uno de los grandes retos en la lucha por mejorar la asistencia hospitalaria especializada.

4. Hipótesis

El comportamiento de las infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS) y las bacterias del grupo ESCAPE, sigue el mismo patron de comportamiento que lo que ocurre en otros hospitales generales del ISSSTE en todo el territorio nacional mexicano.

5. Objetivos

Objetivo General:

Conocer la frecuencia de las infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS) por bacterias del grupo ESCAPE en pacientes hospitalizados durante el año 2016 en el Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez, ISSSTE

Objetivos específicos:

- Describir la bacteria del grupo ESCAPE que presento una mayor frecuencia en las infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS) del año 2016
- Conocer la distribución de la frecuencia de pacientes con infección intrahospitalaria por bacterias del grupo ESCAPE según por mes del año, grupo etario y servicio de hospitalización
- Conocer grupo de antimicrobianos y el patrón de resistencia de acuerdo a el reporte de antibiograma

6. Metodología.

a. DISEÑO DEL ESTUDIO Y TAMAÑO DE MUESTRA

Es un estudio transversal retrospectivo observacional descriptivo

- **Tipo de muestra:** Poblacion: Todos los pacientes hospitalizados en los servicios de hospitalización participantes y que cumplan con los criterios de selección (inclusión y exclusion) para el estudio

Muestra

- En el presente estudio no se calculara una muestra, por lo que se considerara a todos los pacientes hospitalizados que cumplan con los criterios de selección propuestas en este estudio

7. Criterios de inclusión

- Pacientes con cultivos positivos con aislamiento bacterias del grupo ESCAPE adquiridas en el hospital Fernando Quiroz Gutiérrez
- Cultivos con bacterias del grupo ESCAPE catalogados con multirresistencia, resistencia extrema y panresistencia
- Pacientes hospitalizados del Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez con diagnóstico de infección asociada a la atención de la salud y que cuenten con expediente clínico completo

8. Criterios de exclusión.

- Pacientes con cultivos positivos en donde se haya aislado agentes etiológicos no considerados dentro del grupo de bacterias ESCAPE
- Pacientes ambulatorios o atendidos en la consulta externa

- Pacientes que no cuenten con expediente clínico disponible

9. Criterios de eliminación:

- Pacientes que tengan incompleto el expediente clínico
- Pacientes que no hayan sido diagnosticados como infección asociada a los cuidados de la salud

10. Definición de variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	VALORES DE MEDICIÓN
Agente Etiológico	Agente microbiano causal directo de las infecciones asociadas a los cuidados de la salud, determinado por cultivo de secreción, hemocultivo, urocultivo, cultivo de líquido de diálisis peritoneal, cultivo de líquido cefalorraquídeo, cultivo de secreción de herida, cultivo de secreción endotraqueal o esputo	Dependiente	Nominal	Expresado en Unidades Formadoras de Colonia
Antimicrobiano	Sustancia que mata o inhibe el crecimiento de bacterias	Dependiente	Nominal	Concentración Mínima Inhibitoria
Edad	Tiempo expresado en años desde el nacimiento a la fecha del estudio	Independiente	Cuantitativa Discreta	Años cumplidos al momento de la valoración
Genero	Características fenotípicas de cada individuo al nacimiento	Independiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Masculino: (1) Femenino : (2)
Cultivo liquido cefalorraquideo	Metodo que permite la multiplicación de bacterias obtenidas de liquido cefalorraquideo	Dependiente	Cualitativa Nominal Dicotomica	Expresado en Unidades Formadoras de Colonia

Hemocultivo	Metodo que permite la multiplicación de bacterias obtenidas de muestras de sangre	Dependiente	Cualitativa Nominal Dicotomica	Expresado en Unidades Formadoras de Colonia
Urocultivo	Metodo que permite la multiplicación de bacterias obtenidas de muestras de orina	Dependiente	Cualitativa Nominal Dicotomica	Expresado en Unidades Formadoras de Colonia
Cultivo de expectoracion	Metodo que permite la multiplicación de bacterias obtenidas de muestras de expectoracion	Dependiente	Cuantitativa Nominal Dicotomica	Expresado en Unidades Formadoras de Colonia
Cultivo de secrecion	Metodo que permite la multiplicación de bacterias obtenidas de muestras de expectoracion	Dependiente	Cuantitativa Nominal Dicotomica	Expresado en Unidades Formadoras de Colonia
Incidencia	Numero de casos nuevos de una enfermedad en una población determinada en un periodo de tiempo especifico	Dependiente	Cuantitativa	Expresado en porcentaje
Concentracion Minima Inhibitoria	Es la concentración más baja de un antimicrobiano que inhibe el crecimiento de un microorganismo después de su incubación.	Dependiente	Cuantitativa	

11. Marco Teorico.

Definiciones.

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés) define a un grupo de bacterias resistentes a antibióticos incluidas en el término ESCAPE (Enterococcus faecium resistente a vancomicina (ERV), Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM), Clostridium difficile, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, especies de Enterobacter y otras Enterobacteriaceae: Klebsiella pneumoniae productora de betalactamasa de espectro extendido, Escherichia coli, Proteus spp), las cuales, actualmente causan la mayoría de las infecciones en los hospitales y efectivamente "escapan" a los efectos de los antimicrobianos^{1,30}. Estos son los microorganismos más importantes a los cuales nos enfrentamos en los servicios de salud, que concentran buena parte de las infecciones producidas por gérmenes resistentes^{15, 30}.

Se ha publicado una propuesta para la definición estandarizada de multirresistencia adquirida, en la que, de una forma genérica, se define esta situación cuando existe resistencia a 3 o más familias de antimicrobianos. De igual forma, las bacterias que solo son sensibles a uno o 2 grupos de antimicrobianos se consideran con resistencia extrema, y las que son resistentes a todos los antimicrobianos disponibles, panresistentes⁵.

Muchas enterobacterias tienen una beta-lactamasa cromosómica (de las clases A o C) y expresan de forma basal o aumentada bombas de expulsión activa, lo que determina una resistencia intrínseca a bastantes antimicrobianos. Además, se pueden seleccionar con facilidad mutaciones cromosómicas en los genes que codifican las topoisomerasas de clase II (relacionadas con la resistencia a quinolonas) o las porinas (responsables de un ligero incremento del nivel basal de resistencia a múltiples compuestos). También adquieren fácilmente plásmidos que codifican otras beta-lactamasas y mecanismos de resistencia a aminoglucósidos (enzimas modificadoras y metilasas), a quinolonas (proteínas Qnr. . .) o a otros grupos de antimicrobianos clínicamente relevantes⁵.

Las cepas productoras de BLEE son, en términos generales, resistentes a penicilinas, cefalosporinas (excluidas cefamicinas, que no se hidrolizan por estas

enzimas) y monobactámicos. Además, las cepas productoras de BLEE también presentan altos niveles de resistencia a quinolonas y aminoglucósidos. Algunas enterobacterias poseen una AmpC cromosómica que puede hiperexpresarse de forma inducible (por la presencia de beta-lactámicos) o de forma constitutiva (por selección de mutantes con alteraciones en genes reguladores, conocidas por ello como mutantes desreprimidas). Estas últimas cepas se pueden seleccionar con el uso de beta-lactámicos que, como las cefalosporinas de tercera generación, inducen la enzima y se hidrolizan por ella. A diferencia del fenotipo conferido por las BLEE, estas cepas son resistentes a cefamicinas y en algunas ocasiones a combinaciones de penicilinas con inhibidores de beta-lactamasas, manteniendo la sensibilidad a cefalosporinas de cuarta generación y carbapenémicos, aunque también pueden seleccionarse mutantes resistentes a estos últimos compuestos por disminución de la permeabilidad⁵.

Otras enterobacterias han adquirido a través de un plásmido, una enzima relacionada con las AmpC cromosómicas (cefamicinasas plasmídicas) y presentan un fenotipo habitualmente similar al de las mutantes desreprimidas de AmpC cromosómica. Las enterobacterias hiperproductoras de AmpC cromosómica o de AmpC plasmídicas producen infecciones comunitarias, relacionadas con la asistencia sanitaria y nosocomiales, particularmente en pacientes predispuestos, con factores de riesgo similares a los observados para otras infecciones por enterobacterias multirresistentes. De entre los problemas emergentes de multirresistencia en enterobacterias, uno de ellos es la producción de carbapenemasas, siendo las de mayor importancia las de la familia KPC (clase A), las metalo-beta-lactamasas de clase B (NDM y en menor medida VIM, IMP y otros tipos) y OXA-48⁵.

Las opciones de tratamiento en las infecciones causadas por enterobacterias productoras de BLEE son limitadas, ya que, presentan resistencia a la gran mayoría de betalactámicos. Los únicos beta-lactámicos que mantienen actividad frente a las enterobacterias productoras de estas enzimas son las cefamicinas, como la cefoxitina, las combinaciones de beta-lactámicos con inhibidores de beta-lactamasas (como amoxicilina-clavulánico o piperacilina-tazobactam) y los carbapenémicos (imipenem, meropenem, ertapenem). El tratamiento con carbapenémicos supone, comparado con otros antibióticos como quinolonas, cefalosporinas de tercera generación o beta-lactámicos con inhibidores de

betalactamasas, tienen un riesgo bajo de fracaso clínico y de muerte en pacientes con infección por enterobacterias productoras de BLEE, por lo que se ha considerado el tratamiento de elección en estas infecciones⁵.

Otros antibióticos activos frente a microorganismos productores de BLEE son: a) tigeciclina, que ha mostrado su efectividad en casos de infecciones intraabdominales y de tejidos blandos, aunque hay que tener en cuenta que no aporta cobertura para *Pseudomona aeruginosa* y que alcanza bajas concentraciones en orina, por lo que no estaría indicado su uso en infecciones del tracto urinario; b) fosfomicina, con buenos resultados in vitro e in vivo en infecciones del tracto urinario; c) las polimixinas (colistina), que aunque se sabe que son fármacos activos in vitro, existen pocos estudios clínicos publicados que aporten su utilidad real frente a infecciones por microorganismos con BLEE; d) amoxicilina-clavulánico, que podría ser una opción para el tratamiento de las infecciones de vías urinarias por *Escherichia coli* productores de BLEE sensibles a esta combinación, aunque por desgracia no es infrecuente la resistencia a esta combinación por producción simultánea de otras β -lactamasas, por alteraciones de permeabilidad o, en menor medida, la hiperproducción de la propia BLEE⁵.

Factores como la edad avanzada, la utilización de hemodiálisis, de sonda vesical, o de catéteres intravenosos, y el tratamiento antibiótico, se han asociado a las infecciones por enterobacterias de adquisición nosocomial. Cuando hablamos de infecciones adquiridas en la comunidad, los factores de riesgo cambian, y los 4 más frecuentes son el tratamiento antibiótico previo, la hospitalización reciente, la cirugía y el género masculino⁵.

Epidemiología.

La resistencia antibacteriana es clínicamente importante en los patógenos gramnegativos que son transmitidos fácilmente entre los individuos en diversos entornos comunitarios a través del agua, saneamiento, higiene y rutas alimentarias. En ambos ámbitos, tanto urbano y rural, existen muchos medios para la diseminación de estos patógenos resistentes, y su diseminación incluye la migración humana, hacinamiento, contaminación química, aguas residuales y aguas subterráneas no tratadas².

América Latina, al igual que en otras regiones del mundo, ha generado mayor resistencia bacteriana a los antimicrobianos, por el uso indebido de los mismos (por ejemplo, medicamentos inapropiados, selección, dosificación subóptima, mala adherencia del paciente). El principal de los patógenos que causan preocupación son las cepas de *Escherichia coli* productoras de β -lactamasa de espectro extendido que son una causa importante de infección del tracto urinario (UTI) y la infección intraabdominal (IAI) que a veces está asociado con bacteriemia².

Datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) indico que en los años 2009 y 2010, la resistencia en todo el continente americano de *Escherichia coli* a trimetoprim / sulfametoxazol fue alta, la resistencia a las quinolonas fue variable, y la resistencia a las cefalosporinas de segunda generación y gentamicina era rutinariamente superior al 20%, a diferencia de las tasas de resistencia a la nitrofurantoína y fosfomicina, las cuales fueron generalmente bajas. En el estudio SENTRY 2003, que recogió datos de Argentina, Brasil, Chile, México y Venezuela, las tasas de producción de β -lactamasa de espectro extendido fueron de 1,7%, 16 %, 3%, y 5 a 1% en aislamientos urinarios de *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, y *Proteus mirabilis*, respectivamente. La tasa de producción de BLEE en cepas de *Escherichia coli* fue 16% en pacientes ambulatorios de Guatemala durante el período 2005-2010 en Centroamérica².

Los datos del Sistema de Vigilancia de la Organización para 2010 de aislamientos en la comunidad reportaron tasas de alta resistencia de *Escherichia coli* a trimetoprim / sulfametoxazol y ciprofloxacino en América Central, así como resistencia de *Escherichia coli* a nitrofurantoína (47%). La resistencia de *Escherichia coli* a cefuroxima osciló entre el 10% (en Panamá) al 42% (mujeres en Honduras); resistencia a la gentamicina osciló entre 4% (en Guatemala) y 28% (varones en Honduras). En los 4 años transcurridos desde que el Sistema de Vigilancia de la Organización recopiló datos de vigilancia de 2006, los datos de vigilancia del Sistema de Vigilancia de la Organización en 2010 indicaron que la resistencia es mayor en la mayoría de las clases de fármacos antimicrobianos en países con datos disponibles (es decir, El Salvador, Honduras y Nicaragua)².

En los datos mexicanos de la SENTRY 2003, el estudio de las tasas de susceptibilidad antimicrobiana de los aislamientos urinarios de *Escherichia coli* fueron los siguientes: ampicilina, 22%; ácido nalidixico 25%, levofloxacino 28%;

gatifloxacino 31%; trimetoprim / sulfametoxazol 39%; amoxicilina/clavulanato 56%; cefuroxima, 64%; y nitrofurantoína 81%. Aunque la susceptibilidad a la nitrofurantoína de los datos de SENTRY 2003 para México fueron alentadores, aumento la utilización de este fármaco antimicrobiano como un agente de primera línea recomendado el cual parecía inducir resistencia en un estudio de 304 pacientes con sospecha de infección del tracto urinario en el hospital universitario y en la salud primaria de los centros de León, Nicaragua. En los 5 años posteriores a la introducción de las pautas terapéuticas, la resistencia de Escherichia coli contra la nitrofurantoína aumentó de 0% a 7%. En este estudio, las altas tasas de resistencia de Escherichia coli también se observaron en 2008 con ampicilina (61%), cefalotina (46%), trimetoprim / sulfametoxazol (39%), ciprofloxacino (32%), gentamicina (25%) y ceftriaxona (20%). Trece (30%) de las 44 cepas de Escherichia coli fueron sospechosos de producir β -lactamasa de espectro extendido, con resistencia de β -lactamasa de espectro extendido en Escherichia coli significativamente mayor a ampicilina (85% frente a 52%), amoxicilina / clavulanato (46% frente a 6%), cefalotina (85% frente a 29%), ceftriaxona (69% vs. 0%) y ciprofloxacina (62% vs. 19%) en comparación con patógenos que no producen β -lactamasa de espectro extendido².

En México se ha estimado que la frecuencia de infecciones en unidades hospitalarias varía desde 2.1 hasta 15.8%. En las unidades de cuidados intensivos (UCI) la situación es más preocupante: un estudio realizado en 895 pacientes de 254 unidades de cuidados intensivos en México encontró que 23.2% de éstos tenía una infección nosocomial. La neumonía fue la infección más común (39.7%), seguida de la infección urinaria (20.5%), la de herida quirúrgica (13.3%) y la del torrente sanguíneo (7.3%). La letalidad asociada a estas infecciones nosocomiales fue de 25.5%²⁹.

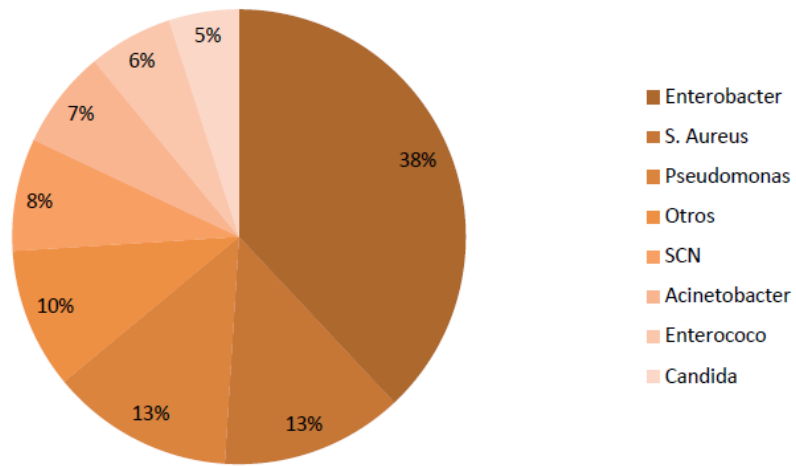


Figura 5.- Microorganismos identificados en las infecciones nosocomiales en los hospitales generales de México

Tomado de Medicion de la Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en Hospitales Generales de las Principales Instituciones Públicas de Salud. México D.F., 11 de Noviembre, 2011

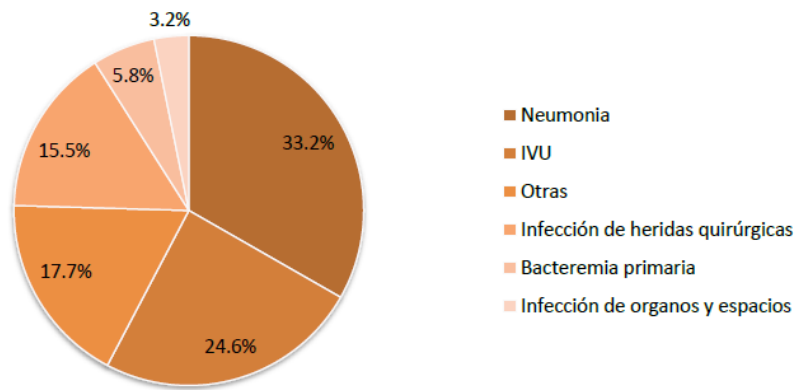
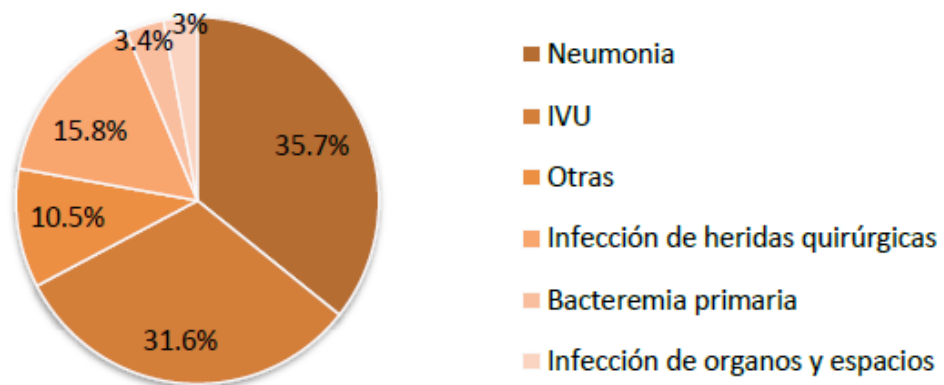


Figura 4.- Frecuencia de Infecciones Nosocomiales registradas en los hospitales generales de México

Tomado de Medicion de la Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en Hospitales Generales de las Principales Instituciones Públicas de Salud. México D.F., 11 de Noviembre, 2011

ISSSTE



Tomado de Medicion de la Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en Hospitales Generales de las Principales Instituciones Públicas de Salud. México D.F., 11 de Noviembre, 2011

Sudamérica

Los datos de la OPS del 2010 para aislados de la comunidad reveló que la resistencia de *Escherichia coli* a trimetoprim / sulfametoxazol osciló entre el 31% y el 85% En países de América del Sur, la resistencia a ciprofloxacino osciló entre el 12% y el 80%, siendo las mayores tasas de resistencia tanto para los antimicrobianos y los agentes que ocurren en Argentina y Perú. La resistencia a la nitrofurantoína de *Escherichia coli* fue baja (es decir, <20%), excepto en los ciudadanos argentinos (31%). En los países de América del Sur que participaron en la SENTRY 2003 (Argentina, Brasil, Chile, Venezuela), la mayor diferencia fue para las fluoroquinolonas, con susceptibilidad al levofloxacino desde el 72% en Venezuela hasta el 91% en Brasil².

El estudio para el monitoreo de las tendencias a la resistencia antimicrobiana (SMART) monitoreo la actividad de las principales clases de antimicrobianos en contra de bacterias Gram-negativas. El número de participantes en América Latina aumentó de seis en 2002 a 13 en 2007, con 740 aislamientos enviados para análisis

en promedio por cada año. En 2008, había 23 centros en diez países latinoamericanos (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, República Dominicana, Guatemala, México, Panamá, Perú, Venezuela) que participaron en el estudio SMART. De 1003 aislados de bacilos Gram-negativos recogidos, *Escherichia coli* (50%), *Klebsiella pneumoniae* (15%) y *Enterobacter cloacae* (7%) fueron los patógenos más comúnmente aislados (4% de los aislamientos *Proteus mirabilis*). Más de un cuarto de *Escherichia coli* (27%) y más de un tercio de *Klebsiella pneumoniae* (38%) fueron positivos para ESBL. La prevalencia de *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp. asociado a infecciones adquiridas en la comunidad en particular fue del 29%².

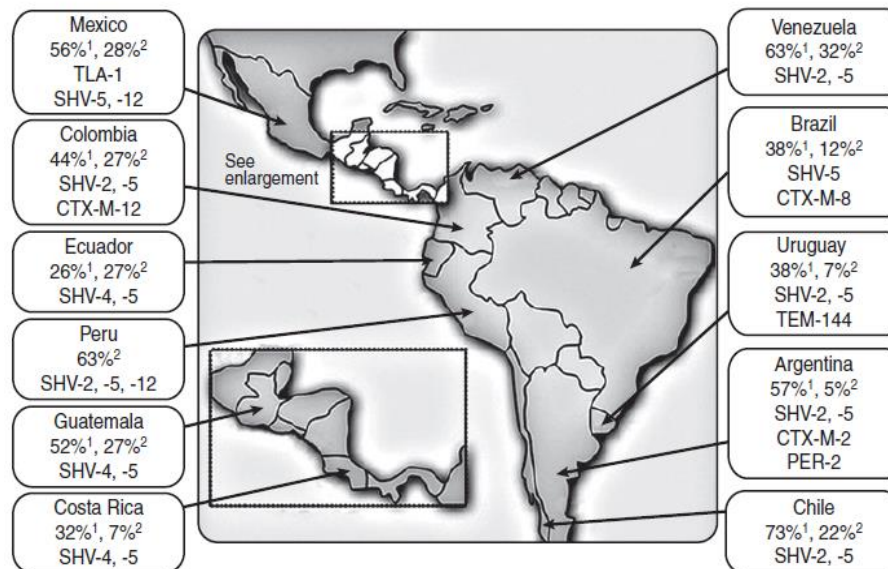


Fig. 1. Prevalence (and type) of extended spectrum β -lactamases harboured by *K. pneumoniae*¹ and *E. coli*² in Latin American clinical isolates during the late 1990s [32].

Tomado de Salles M.J.C, Zurita J, Mejía C, et al. Resistant Gram-negative infections in the outpatient setting in Latin America. *Epidemiol. Infect.* (2013), 141, 2459–2472

Enterococcus faecium resistente a vancomicina

Los enterococos resistentes a vancomicina (ERV), o más genéricamente resistentes a glucopeptidos, se aislaron inicialmente en 1986 en Francia y el Reino Unido y, poco después, en Estados Unidos²⁰. Desde entonces, se han descrito enterococos resistentes a vancomicina como causantes de infecciones nosocomiales en todo el mundo, aunque con una incidencia variable según el área geográfica y las instituciones hospitalarias³.

La descripción de la presencia de diversos *Enterococcus* spp. en México se inició en 1996 con el reporte de altos niveles de resistencia a gentamicina; en este reporte, originado en un hospital de atención terciaria con 200 camas de la Ciudad de México, se dio cuenta de 407 aislamientos de *Enterococcus* spp. recolectados entre 1990 y 1992, de los cuales 245 eran de pacientes hospitalizados y 162 de pacientes ambulatorios. En los aislamientos predominó *Enterococcus faecalis* (n=325) seguido de *Enterococcus faecium* (n=61). *Enterococcus faecium* demostró resistencia a ampicilina e imipenem en 59 % de los aislamientos. En el 2007 se reportó resistencia a vancomicina en estos patógenos y en el 2011 se halló resistencia de estas bacterias en Querétaro. Más recientemente, se estudió la relación entre *Enterococcus* spp. aislados de agua y de pacientes, y se observó que no existía similitud entre ellos y que los aislamientos clínicos presentaron mayor resistencia a los antibióticos que los provenientes del agua³⁵.

Los enterococos forman parte de la microbiota de humanos y animales, siendo *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) y *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) las especies más abundantes en el tracto intestinal de los humanos. Los enterococos son bacterias intrínsecamente resistentes a diferentes antibióticos como las cefalosporinas o los aminoglucósidos, pero también poseen una especial capacidad para desarrollar resistencias a otros antibióticos, bien por adquisición de genes de resistencia localizados en plásmidos o en transposones (p. ej., resistencia a los glucopeptidos) o por mutaciones espontáneas que aumentan el nivel de resistencia a algunos antibióticos (p. ej., resistencia a las fluoroquinolonas). Además, los enterococos son capaces de sobrevivir en el ambiente en condiciones adversas, facilitando su diseminación y transmisión entre pacientes¹⁸.

Actualmente se conocen 5 tipos de resistencia adquirida a vancomicina, cada uno asociado a un gen ligasa diferente (vanA, vanB, vanD, vanE y vanG). Los enterococos con genotipo vanA son generalmente resistentes a vancomicina y teicoplanina mientras que los genotipos vanB, vanD, vanE y vanG suelen asociarse a grados moderados de resistencia a vancomicina y sensibilidad a teicoplanina. Los genotipos vanA y vanB son los más comunes y están ampliamente diseminados en Estados Unidos, Europa y Australia^{19, 20}. Ambos fenotipos se han identificado en enterococos aislados de muestras clínicas, veterinarias y productos alimenticios para consumo humano. La resistencia a glucopeptidos en *Enterococcus* es más frecuente en aislados de *Enterococcus faecium* que en otras especies del género y ha causado numerosos brotes de infecciones hospitalarias en distintas áreas geográficas. El estudio de la estructura poblacional de *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis* ha revelado la asociación de determinados complejos clonales, como el CC17 de *Enterococcus faecium* y los CC2, CC9, CC87 y CC21 de *Enterococcus faecalis*, a distintos huéspedes y nichos ecológicos. La mayoría de los aislados clínicos resistentes a antibióticos descritos están asociados a estos complejos clonales¹⁸.

Los factores asociados a la virulencia de *Enterococcus faecium* son una proteína con homología a la hialuronidasa (hyl) involucrada en procesos de virulencia en otras especies, y una proteína de superficie análoga a la de *Enterococcus faecalis* pero codificada por un gen localizado en una isla de patogenicidad diferente. Ambos se han identificado exclusivamente en cepas CC17, con lo que se ha establecido una asociación entre la presencia de esp y clones causantes de brotes nosocomiales³. Dichas cepas frecuentemente presentan resistencia a ampicilina y fluoroquinolonas y esta línea genética está asociada en la mayoría de los casos a la presencia del gen de virulencia esp y en alguno también a hyl, siendo probablemente estas características las que pudieron haber favorecido la expansión global de este complejo clonal²⁰.

Epidemiología de la infección nosocomial por enterococo.

Los enterococos son responsables del casi el 10% de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria según los datos recogidos en un estudio de prevalencia realizado por el ECDC en hospitales en Europa (2011-2012). En función del tipo de infección, los enterococos principalmente se relacionaron con infecciones de localización quirúrgica (14.5%), infecciones del tracto urinario (12.5%) y

bacteriemias (8.2%). En función de la localización de la infección, de nuevo se asociaron principalmente a infección del tracto urinario relacionada con el uso de sonda uretral (18%) y bacteriemias (13%)¹⁸.

De todas las especies de enterococo, *Enterococcus faecalis* es la especie más frecuente (80-90% de las muestras clínicas) seguida de *Enterococcus faecium* (5-10%)^{18, 19, 22}. Antes de la década de los noventa, la ratio de infecciones causadas por *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* era de 10:1, pero a finales de los años noventa comenzó a describirse un importante aumento en el número de infecciones originadas por *Enterococcus faecium*, alcanzando una ratio de 3:1. En España, el 6.6 y el 3.7% de las infecciones de adquisición nosocomial en el año 2012 estuvieron causadas por *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*, respectivamente, representando ya una ratio de 2:1^{18, 19}.

En *Enterococcus faecium*, se ha producido un importante incremento de las tasas de resistencia de alto nivel a la ampicilina. Este tipo de aislados se describió en Estados Unidos a finales de los años ochenta, mientras que en Europa este aumento se comenzó a observar una década después. En la actualidad, el porcentaje de *Enterococcus faecium* resistente a la ampicilina supera el 80% en muchos países europeos, entre ellos España. La resistencia de alto nivel a las penicilinas en *Enterococcus faecium* es debida principalmente a la hiperproducción de la PBP5, que tiene una baja afinidad natural por las penicilinas, o también a mutaciones en el gen PBP5, que confieren incluso una menor afinidad por las penicilinas. Igualmente, y de forma excepcional, se ha descrito la presencia de cepas de *Enterococcus faecium* productoras de beta-lactamasa en Estados Unidos de America y más recientemente en Italia¹⁸.

En América del Sur y Asia, la prevalencia de Enterococos resistente a vancomicina es baja, aunque se han descrito brotes nosocomiales en diferentes países. La resistencia a los glucopéptidos se asocia mayoritariamente a cepas de Enterococos *faecium* resistentes a ampicilina¹⁸.

Se han descrito casos aislados y brotes hospitalarios causados por enterococo resistente al linezolid. El mecanismo de resistencia más frecuente es la mutación G2576T en la subunidad 23S del ARN ribosómico. Esta resistencia por mutaciones

ribosomales se ha descrito sobre todo en pacientes que habían recibido tratamiento previo con linezolid¹⁸.

Cuadro Clínico.

Los enterococos pueden originar una gran variedad de infecciones nosocomiales, entre ellas las urinarias, de localización quirúrgica, bacteriemias, infecciones intraabdominales y endocarditis. Los pacientes con mayores factores de riesgo para desarrollar infecciones por enterococos multirresistentes son los pacientes neutropénicos, especialmente aquellos con mucositis, trasplantados de médula ósea o precursores hematopoyéticos, así como trasplantados de órgano sólido, pacientes en hemodiálisis, con cirugías previas, con catéteres urinarios o vasculares o pacientes con estancia hospitalaria prolongada y que han recibido esquema antimicrobiano previo. Las infecciones invasivas por enterococos multirresistentes se han asociado a una peor respuesta clínica. En pacientes con bacteriemia por Enterococos resistente a vancomicina se ha descrito una mortalidad elevada, que puede alcanzar hasta el 60%. La mayor trascendencia clínica de las infecciones producidas por Enterococos resistentes a vancomicina son las limitadas opciones terapéuticas que existen frente a estas infecciones. El linezolid, la daptomicina y la quinupristina-dalfopristina son los antibióticos que principalmente se han usado como alternativa^{18, 21}.

Medidas de prevención de la infección nosocomial por enterococo

El tracto gastrointestinal de los pacientes ingresados constituye el principal reservorio de Enterococos resistente a vancomicina en el hospital. Su transmisión se produce a través de las manos contaminadas del personal sanitario, superficies o instrumental médico contaminado. En los pacientes portadores de Enterococos resistente a vancomina, también es frecuente la colonización de la zona perianal, inguinal y otras partes del cuerpo, hecho que facilita la contaminación del ambiente y de las manos del personal sanitario¹⁸.

Los pacientes hospitalizados están sometidos a múltiples factores (uso de dispositivos médicos, tratamientos antibióticos, antiácidos, etc.) que inducen alteraciones en su microbiota intestinal, perdiendo así el efecto protector que esta ejerce para evitar la colonización por bacterias patógenas (resistencia de colonización). Se ha visto que los antibióticos con potente efecto anaerobicida promueven la colonización por Enterococos resistente a vancomicina. Una vez que

se ha establecido la colonización, los tratamientos antibióticos también favorecen el sobrecrecimiento intestinal de Enterococos resistente a vancomicina, lo que incrementa la probabilidad de contaminación de la piel y ambiente próximo al paciente, incrementando a su vez el riesgo de transmisión¹⁸.

Las medidas de control de infección de los enterococos multirresistentes deben ir encaminadas a reducir las tasas de transmisión. Entre estas medidas, se encuentran la correcta higiene de manos del personal sanitario, aplicación de precauciones de contacto, el uso prudente de los antibióticos, establecer un programa de vigilancia activa y la correcta limpieza ambiental¹⁸.

Staphylococcus aureus resistente a meticilina.

Staphylococcus aureus es un coco gram-positivo, con las células dispuestas en racimos de uva como característica, no móvil, catalasa positiva, anaerobio facultativo³⁴. Es parte de la flora normal de la piel, especialmente del perineo y nariz³¹. En Estados Unidos, alrededor de la mitad de un millón de personas adquieren una infección estafilocócica anualmente y los costos relacionados con infecciones por Staphylococcus aureus asociadas al cuidado de la salud es de 14 mil millones de dólares por año. Esta abundancia de infecciones por Staphylococcus aureus se debe a la capacidad pronunciada del patógeno de adquirir y expresar la resistencia a los antibióticos⁸.

En 1960 se reportó por primera vez en Europa una cepa de Staphylococcus aureus resistente a la meticilina (SARM); posteriormente en Estados Unidos, en 1968, se reportó una cepa con iguales características^{8, 9}. Entre 1996 y 1998, en Minnesota, se detectaron infecciones por Staphylococcus aureus resistente a la meticilina en pacientes jóvenes, sin factores de riesgo ni antecedentes de frecuentar instituciones sanitarias. Este hallazgo se asoció a la aparición de una nueva cepa de Staphylococcus aureus asociada a la comunidad (SAMR-AC), responsable del incremento de las infecciones por este microorganismo en la última década. Como particularidad, estos Staphylococcus aureus resistentes a la meticilina no presentaron resistencia acompañante a otros antimicrobianos (ATM) no betalactámicos^{8, 9, 13}.

En Asia, la prevalencia de Staphylococcus aureus resistente a la meticilina en los hospitales es en general muy elevada, con cifras que superan el 60% de los aislados

en países como Corea del Sur, Vietnam o Taiwán. En Europa, las cifras son muy bajas (< 1%) en el norte de Europa (Noruega, Suecia, Dinamarca y Holanda), en otros se supera el 45% de los aislados (Malta, Portugal o Rumanía). En algunos países, su incidencia ha disminuido de forma importante, resaltando el descenso en Irlanda, España, Francia, Bélgica, Alemania y Reino Unido. En estos países las cifras alcanzaron en 2011 el 23.7%, el 22.5%, el 17.4%, el 16.1% y el 13.6%, respectivamente¹⁸.

En los Estados Unidos, los genotipos más comunes aislados por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente adquirido en la comunidad (MRSA-CA) son USA300 (ST8), USA400 (ST1) y USA1000 (ST59), respectivamente. En Europa, el principal genotipo es ST80 y ST30 en Asia y Oceanía. Datos recientes de América del Sur sugieren un grupo heterogéneo de las cepas con un grado de cruce entre el hospital y el MRSA adquirido en la comunidad. En Argentina, el ST5 es el más común a nivel comunitario, mientras que en Brasil, las cepas que SCC mec III, es decir, usualmente adquiridos en el hospital¹¹.

En México, la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE) reportó durante el periodo de 1998-2003, *Staphylococcus aureus* en tercer lugar como causa de morbilidad y cuarto lugar en mortalidad. En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición «Salvador Zubirán», se encontró que *Staphylococcus aureus* es el segundo microorganismo aislado en infecciones de heridas quirúrgicas y también responsable de bacteriemia primarias. Diversos estudios de vigilancia de infecciones hospitalarias en México indican que de 8.3 a 36% de estas infecciones se deben a *Staphylococcus aureus*, observándose un aumento en el número de brotes epidémicos por cepas de meticilino-resistentes (MRSA), comúnmente identificados en hospitales y denominados *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes intrahospitalarios (HA-MRSA) 34. En el 2010, apareció el primer reporte en México de resistencia a linezolid en tres aislamientos de estafilococos negativos para coagulasa, resistencia desarrollada a través de la adquisición del gen *Cfr* encontrado en aislamientos del antiguo Hospital Civil de Guadalajara³⁵.

El gen *MecA*, responsable de la resistencia a la meticilina en *Staphylococcus aureus*, no es endógeno y se encuentra integrado al cromosoma bacteriano, pudiendo ser detectado mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El

producto de expresión de este gen es una proteína de unión a la penicilina de 78 kDa, con baja afinidad por los antibióticos beta-lactámicos, llamada PBP2 o PBP2a. Este gen se encuentra dentro de un elemento cromosomal móvil heterogéneo conocido como “cassette cromosomal estafilococal” (SSCmec)⁹. Hasta el momento se han establecido 11 tipos de SSCmec en función del alotipo de los complejos genéticos *ccr* y *mec* que lo integran^{9,18}.

Durante la década de los 2000 se observó en Estados Unidos un rápido aumento de cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en la comunidad, demostrándose que la práctica totalidad de los aislados pertenecían al clon USA300SSCmec de tipo IV productor de PVL y sensible a rifampicina, cotrimoxazol, clindamicina y tetraciclina. Se asociaba esencialmente a infecciones de piel y tejidos blandos pero también causaba neumonías necrosantes severas con mal pronóstico¹⁶.

Tabla 2
Características tradicionalmente asociadas a los clones hospitalarios y comunitarios

Característica	SARM comunitario (CA-MRSA)	SARM hospitalario (HA-MRSA)
Infecciones más frecuentes	Piel y tejidos blandos y neumonía de adquisición comunitaria	Respiratoria, bacteriemia primaria y asociada a catéter
Epidemiología	Multiclinal Epidemias en poblaciones cerradas (deportistas, etc.)	Escasos clones Epidemias asociadas a hospitales
Factores de riesgo	Alteración de piel, heridas	Ingreso previo en hospitales Factores de multiresistencia (tratamiento previo con antimicrobianos, estancia hospitalaria previa)
Edad	Jóvenes	Mayores
Patrón de sensibilidad	Variado	Homogéneo
Genotipo	SSCmec tipo IV (mayoría) PVL-positiva	SSCmec tipo I, II y III PVL-negativa

PVL: leucocidina de Pantón-Valentine.

Tomado de Cantón R, Ruiz-Garbajosa P. Infecciones causadas por bacterias grampositivas multiresistentes (*Staphylococcus aureus* y *Enterococcus spp.*) *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(8):543–551

Staphylococcus aureus resistente a la meticilina suele ser resistente a los macrólidos y las fluoroquinolonas, con un patrón de sensibilidad variable a los aminoglucósidos. Este perfil se adquirió a partir de la década de los años setenta, siendo más reciente la descripción de aislados con resistencia al linezolid y los glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina). También se han descrito aislados con

sensibilidad disminuida a la daptomicina e incluso a la ceftarolina, cefalosporina con alta afinidad por la PBP2a¹⁸.

La resistencia al linezolid en el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina se describió primeramente ligada a mutaciones ribosomales y más recientemente a la adquisición del gen *cfr17*. Este gen, responsable de la producción de una metilasa que interactúa con el 23sRNA, se encontró inicialmente en estafilococos coagulasa negativa de origen animal. El gen *cfr* suele estar localizado en plásmidos transferibles y confiere un perfil de resistencia que también afecta a las pleuromutilinas, las lincosamidas, las estreptogramina A y el cloranfenicol. La pérdida de sensibilidad a la daptomicina (Concentración Mínima Inhibitoria ≥ 1 mg/L) es infrecuente y los aislados que la presentan tienen mutaciones en genes relacionados con la membrana celular (*mprF*, *ycyFG*, . . .)¹⁸.

Las infecciones por este microorganismo abarcan una gran variedad de infecciones nosocomiales, entre ellas las de localización quirúrgica, respiratoria, tejidos blandos, infección urinaria y de forma especial, en el torrente sanguíneo en forma de bacteriemia⁴, 18. La gravedad del cuadro clínico y las altas tasas de instrumentación son algunos de los factores de riesgo asociados con su aparición⁴. La resistencia a los antimicrobianos es una de las características que dificulta el control de *Staphylococcus aureus* en el medio hospitalario. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) se asocia con peores desenlaces clínicos durante la hospitalización y después del alta hospitalaria. La información producto del sistema de vigilancia, estima la resistencia de *Staphylococcus aureus* a la meticilina en 32.9% y lo posiciona como el principal gram positivo causante de infección en pacientes críticos y como uno de los principales microorganismos en las unidades de cuidados intensivos, con una frecuencia de 12.15%⁴.

El cuadro clínico sugestivo de una neumonía secundaria a *Staphylococcus aureus*, incluye las siguientes características principales: hemoptisis, alta frecuencia respiratoria, recuento bajo de glóbulos blancos (leucopenia), presencia de una alta Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), y sepsis grave. En particular, se sugiere que una fiebre mayor de 39 ° C, una frecuencia respiratoria mayor de 40 respiraciones por minuto y una taquicardia mayor de 140 latidos por minuto con hemoptisis y la hipotensión hacen que el diagnóstico de la neumonía por CA-MRSA sea probable. Tales pacientes progresarán típicamente a la enfermedad pulmonar

extensa, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y apoyo con ventilación mecánica. La leucopenia, insuficiencia multiorgánica, presencia de Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto SDRA y la necesidad de ventilación mecánica, coagulación intravascular diseminada (DIC), y recepción de aminoglucósidos después de cultivo han sido asociadas con un mayor riesgo de muerte^{11,14}.

Tratamiento

El trimetoprim / sulfametoxazol (SXT) es rápidamente bactericida y se ha utilizado para la bacteriemia asociada a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), pero hay pocos estudios publicados acerca de su eficacia. Actualmente se está probando contra la vancomicina. La mayoría de las cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina permanecen completamente susceptibles. Las tetraciclinas, fucidina y cloranfenicol tienen evidencia limitada de eficacia, además de que no siempre están disponibles por vía intravenosa. Son bacteriostáticos, aunque la mayoría de las cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina siguen siendo susceptibles. Las estreptograminas son bactericidas pero bastante tóxicas cuando se administran por vía intravenosa. Hay evidencia limitada de eficacia y son raramente usadas¹⁰.

Daptomicina

La daptomicina es un lipopéptido de primera línea para el tratamiento para cualquier infección bacteriana grave de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, y la primera opción donde hay mala respuesta a un glicopéptido. Es rápidamente bactericida, no nefrotóxica y es altamente eficaz contra MRSA. Algunos de sus inconvenientes, sin embargo, no se puede usar para neumonía ya que es inactivado por surfactante pulmonar. Su actividad puede ser comprometida por algunos de los fármacos inducidos por mutaciones para vancomicina y el horario ideal de dosificación aún no se ha determinado. Además, al igual que con los glucopéptidos, la selección de la resistencia es una posibilidad, particularmente durante el tratamiento de estas infecciones. Como su actividad es altamente dependiente de la concentración, se están probando dosis superiores a los 6 mg/kg, las cuales se encuentran actualmente autorizadas. Arriba de 12 mg/kg o 14 mg/kg parece ser bien tolerado y su uso en tales dosis en la fase de tratamiento inicial al menos pueden prevenir la selección de cepas resistentes y mejorar la velocidad de respuesta. Otros puntos importantes son la necesidad de solo monitorizar la creatinina fosfoquinasa

semanalmente, ya que la toxicidad es rara y reversible, y por su frecuente sinergia con otros agentes antiestafilocócicos tales como rifampicina y aminoglucósidos¹⁰.

Linezolid

Es el primer agente antibacteriano de oxazolidinona, es bacteriostático y no tiene una licencia para la bacteriemia. Inhibe la síntesis de proteínas bacterianas evitando la formación del complejo 70 S de iniciación, siendo su ventaja principal. Posee excelente actividad in vitro e in vivo frente a una amplia gama de bacterias gram-positivas, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y VRSA, y está aprobado para el tratamiento de patógenos Gram-positivos incluyendo MRSA adquiridas en el hospital y las adquiridas en la comunidad. Tiene una excelente penetración del tejido y casi 100% de biodisponibilidad oral, lo que permite un cambio de administración oral y posible alta temprana de los pacientes del hospital¹². Sin embargo, tienen una acumulación de pruebas de su eficacia en el SAB y ha sido utilizado con éxito en la terapia de rescate de bacteremia compleja. La resistencia sigue siendo una preocupación, pero hasta ahora sigue siendo poco frecuente. Mientras que las mutaciones ribosómicas son más comunes, la resistencia es transferible debido a la adquisición del gen CFR. Este gen da una amplia resistencia a pleuromutilinas, anfenicoles y lincosamidas, entre otros, y ya aparece extendida en animales y estafilococos coagulasa-negativos. Nuevas oxazolidinonas más nuevas están en desarrollo que pueden ofrecer algunas mejoras en la actividad y menos susceptibilidad a la resistencia. La infusión continua en los pacientes sépticos críticamente enfermos pueden asegurar un mejor logro objetivo de PK / PD¹⁰.

Telavancin

Telavancin es el primer lipoglicopéptido y es rápidamente bactericida. Pero desafortunadamente parece demasiado nefrotóxico para el uso rutinario o en infecciones no graves. Los estudios de registro en el hospital demostró superioridad a la vancomicina en infecciones estafilocócicas con Concentración Mínima Inhibitoria mayor de 1 mg/l¹⁰.

Ceftarolina

Es la primera cefalosporina anti-MRSA de ser licenciada. Aunque actualmente hay una ausencia de datos de ensayos en infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, es rápidamente bactericida así que promete ser una opción

útil para SAB, esperanzadamente mostrando la misma eficacia en la bacteremia del SARM que las penicilinas semisintéticas demuestran en la bacteriemia MSSA. Se esperan ansiosamente estudios sobre la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina¹⁰.

Tigeciclina

La tigeciclina es una tetraciclina bacteriostática que actualmente en ensayos con dosis más altas, que las dosis actualmente autorizadas sean inadecuados para infecciones bacteriémicas. Está reservado para el rescate de tratamiento de infecciones multirresistentes que no responden a terapia estándar¹⁰.

Otros antimicrobianos

Se necesitan más datos sobre los lipopéptidos oritavancin y dalbavancin y la cefalosporina ceftobiprole de quinta generación antes, pero tienen algunas promesas¹⁰.

Si un paciente es evaluado por riesgo positivo en la detección de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, y la infección no es grave, entonces vancomicina o teicoplanina es apropiada como terapia empírica, proporcionando dosis de carga para lograr las concentraciones terapéuticas inmediatamente (a través de 15 mg / L). Para las infecciones que amenazan la vida, los glicopéptidos son un tratamiento inadecuado, a menos que el aislamiento sea susceptible (Etest <1,5 mg / L). En este caso, una penicilina semisintética también debe administrarse para cubrir la MSSA en terapia empírica. Alternativamente, se puede usar daptomicina (8-10 mg / L) como monoterapia, pero la Concentración Mínima Inhibitoria debe medirse tan pronto como sea posible¹⁰.

Para control y drenaje de abscesos o disminución de sitios de infección para reducir la posibilidad de seleccionar aislamientos resistentes, se recomiendan las siguientes opciones terapéuticas: daptomicina 10 mg / kg en combinación con gentamicina, rifampicina, linezolid, trimetropim-sulfametoxazol o un antibiótico beta – lactámico para la bacteremia persistente de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y fallas en el tratamiento con vancomicina. Se comprueba la Concentración Mínima Inhibitoria, posiblemente en combinación con rifampicina o gentamicina. Las alternativas posibles son trimetropim-sulfametoxazol, ceftaroline o linezolid¹⁰.

Medidas de Prevención.

Staphylococcus aureus resistente a la meticilina coloniza con facilidad la mucosa nasal y la epidermis, esencialmente en los pliegues, así como las úlceras y heridas quirúrgicas. Por esta razón, los programas de cribado de pacientes colonizados incluyen generalmente estas localizaciones, ajustandola a las peculiaridades de cada centro. La transmisión hospitalaria de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina se suele producir con facilidad a través de las manos contaminadas del personal sanitario, de superficies o el instrumental médico contaminado o del contacto entre los pacientes, por lo que es importante la instauración de programas de cribado y aplicación de medidas de aislamiento. El ambiente hospitalario es un nicho proclive a la persistencia de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina debido a la gran cantidad de antimicrobianos que se utilizan, el perfil multirresistente de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y los procesos de elección que se produce. Al igual que para otros microorganismos multirresistentes, el riesgo de que un paciente se colonice por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina es mayor al aumentar el número de pacientes colonizados en una determinada área hospitalaria (presión de colonización) y el tiempo de ingreso hospitalario. Este último favorece el contacto con el resto de los pacientes y los trabajadores sanitarios. El laboratorio de microbiología desempeña un papel importante en la prevención de la infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina con la detección de los nuevos casos, incluyendo la de los pacientes no hospitalizados, la implantación de técnicas de detección de este tipo de aislados y del análisis de la clonalidad para definir situaciones de brote o epidemia¹⁸.

El aislamiento de los pacientes colonizados por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina sigue siendo objeto de debate, aunque está generalizada su realización y se recoge en la totalidad de las guías de actuación en el control de la infección-colonización por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. El aislamiento suele prolongarse todo el ingreso o hasta que al menos 3 muestras de vigilancia consecutiva sean negativas. No existe un consenso del tiempo que debe transcurrir entre la recogida de las muestras. Con mayor acuerdo está la utilización de guantes, mascarillas y batas desechables en el manejo de los pacientes y siempre el lavado de manos del personal sanitario tras la manipulación de los pacientes¹⁸.

Tabla 3
Medidas habitualmente empleadas en el control de SARM

Medidas generales	Medidas específicas
Detección-identificación de casos	Implantación de indicadores de infección Establecimiento de sistemas de alerta a equipos de infección Implementación de métodos de detección de pacientes colonizados (cultivos de vigilancia con medios cromogénicos y técnicas moleculares) Implementación de métodos de tipificación en la caracterización de brotes Detección del personal sanitario colonizado
Medidas de prevención y control de la transmisión	Lavado de manos con soluciones alcohólicas Uso racional de guantes y mascarillas Aislamiento de pacientes colonizados o infectados Higiene de pacientes (baño/ducha o uso de esponjas desechables con clorhexidina) Desinfección de aparatos de exploración de pacientes
Descolonización de pacientes	Descolonización nasal con mupirocina con o sin la utilización de higiene con clorhexidina (en particular para SARM)
Limpieza/desinfección medioambiental	Limpieza de superficies, equipos y habitaciones
Control del uso de antimicrobianos	Restricción del uso de antimicrobianos (cefalosporinas y fluoroquinolonas)
Formación e implicación de los directivos	Formación del personal sanitario Creación de equipos de seguimiento, incluyendo directivos en la institución

ERV: enterococo resistente a la vancomicina; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina.

Tomado de Cantón R, Ruiz-Garbajosa P. Infecciones causadas por bacterias grampositivas multirresistentes (*Staphylococcus aureus* y *Enterococcus* spp.) *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(8):543-551

Clostridium Difficile

Es una bacteria anaerobia Gram positiva, formadora de esporas y es transmitida vía fecal-oral, frecuentemente por contacto con personas infectadas sintomáticas o asintomáticas. La mayoría de las formas vegetativas de *Clostridium Difficile* ingeridas son eliminadas en el estómago y sólo un 1% del inóculo llega al intestino delgado. Sin embargo, las esporas de *Clostridium Difficile* son resistentes a la acidez del estómago y pueden germinar en el intestino delgado con la exposición a las sales biliares, reactivándose a su forma vegetativa. Cuando estas formas vegetativas llegan al ambiente anaerobio del ciego y colon en un hospedero susceptible, proliferan y colonizan la mucosa²⁸.

Factores de virulencia: toxinas A y B, codificadas por los genes *tcdA* y *tcdB*, respectivamente. Juntos a dos genes regulatorios (*tcdC* y *tcdD*) y un gen porina (*tcdE*) forman el locus de patogenicidad cromosómica (PaLoc). La expresión de *tcdA* y *tcdB* está regulada en forma positiva por *tcdD* y en forma negativa por el gen *tcdC*²⁸.

Otros factores de virulencia que se han descrito son la toxina binaria y las proteínas de superficie que median la adherencia de *Clostridium Difficile* a las células epiteliales del hospedero. Las toxinas A y B provocan inflamación a nivel de intestino grueso. Las toxinas generan aumento de la permeabilidad epitelial, producción de citocinas, infiltración de neutrófilos, producción de intermediarios reactivos del oxígeno, activación de mastocitos, producción de sustancia P y daño directo a la mucosa intestinal. También alteran las uniones intercelulares estrechas de la barrera epitelial. Esta pérdida de integridad del epitelio favorece la migración de neutrófilos al lumen intestinal, lo que contribuye en forma significativa a la formación de pseudomembranas. Estas últimas tienen una apariencia característica de placas adherentes, sobrelevantadas, blancas amarillentas, intercaladas con mucosa inflamada que en ocasiones confluyen, formando las clásicas pseudomembranas. Histológicamente, las pseudomembranas corresponden a neutrófilos, fibrina, mucina y restos celulares²⁸.

Epidemiología

Durante la última década ha alcanzado una incidencia de hasta 92 por 100.000 habitantes. En Estados Unidos la incidencia de diarrea por *Clostridium Difficile* en pacientes adultos hospitalizados se dobló de 5.5 casos por 10.000 habitantes a 11.2 por 10.000 habitantes en 2005. La tasa de hospitalización por *Clostridium Difficile* aumentó aproximadamente 23% por año entre 2000 y 2005, destacando un incremento entre las personas mayores de 65 años, con una incidencia cinco veces más alta en comparación a personas entre 45 y 64 años²⁸.

Las infecciones asociadas a *Clostridium Difficile* poseen una elevada tasa de recurrencia, desde 15-30% después de un primer episodio de diarrea por *Clostridium Difficile*. Luego de una primera recurrencia, las tasas de recurrencia llegan a 40% y sobre 60% después de dos o más recurrencias. De estos pacientes, entre un 3-5 % tendrán hasta más de seis recurrencias. Generalmente estos

episodios se presentan dentro de los primeros dos a 21 días posterior a la suspensión de los antibióticos, con un promedio de seis días. El principal reservorio de Clostridium Difficile incluye pacientes colonizados o infectados junto con ambientes y superficies contaminadas, ya sea en hospitales o instituciones relacionadas con la atención de salud. Se ha relacionado el riesgo de colonización por Clostridium Difficile en forma directa con la duración de la hospitalización²⁸.

Factores De Riesgo

Cualquier factor relacionado con la alteración de la microbiota colónica normal aumenta el riesgo de colonización por Clostridium Difficile posterior a la exposición al patógeno y eventual diarrea. El factor de riesgo más conocido para el desarrollo de la Infección por Clostridium Difficile es el uso de antibióticos. El tiempo entre la exposición al antibiótico y el desarrollo de síntomas puede ir desde un día a 10 semanas. La hospitalización reciente es también un factor de riesgo importante a considerar. La ICD afecta principalmente a adultos mayores, quienes además tienen mayor riesgo de una enfermedad severa y complicada. También son de mayor riesgo aquellos pacientes con múltiples comorbilidades e inmunosuprimidos, éstos son aquellos con presencia de malignidad, quimioterapia, corticoterapia, trasplante de órgano y cirróticos²⁸.

Los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) tienen mayor riesgo de desarrollar una Infección por Clostridium Difficile, especialmente colitis ulcerosa; independiente de la exposición a antibióticos, probablemente en relación a la alteración que presentan en su microbiota intestinal. En estos pacientes la inmunosupresión, específicamente el uso de corticoides, se asocia a tres veces mayor riesgo de Infección por Clostridium Difficile²⁸.

Cuadro Clínico

El cuadro clínico de la infección por Clostridium Difficile va desde portadores asintomáticos a una diarrea leve, colitis o una colitis pseudomembranosa y megacolon tóxico con riesgo vital. La Infección por Clostridium Difficile se clasifica según su severidad²⁸.

Se considera como recurrencia a la infección por Clostridium Difficile que ocurra dentro de las ocho semanas de inicio de un episodio primario, tras haber finalizado el tratamiento antibiótico adecuado, existiendo un período asintomático ²⁸.

TABLA 2. CLASIFICACIÓN SEGÚN SEVERIDAD DE LA INFECCIÓN POR *Clostridium difficile*

Leve - moderado	Menos de 6 deposiciones al día Leucocitosis < 15000/mm ³
Severo	Diarrea profusa (> 6 deposiciones al día) Que desarrolle en el curso de la diarrea: <ul style="list-style-type: none"> • Leucocitosis >15.000/mm³ • Dolor abdominal (no abdomen agudo) • Hipoalbuminemia (albúmina < 3 gr/dl)
Severo complicado	ICD severa asociada a: (7) <ul style="list-style-type: none"> • Ingreso a unidad de paciente crítico • Hipotensión con o sin DVA • Fiebre > 38,5°C • Ileo • Compromiso de conciencia • Leucocitosis >35.000/mm³ o < 2.000 /mm³ • Lactato > 2,2 mmol/l • Cualquier evidencia de falla de órgano

Tomado de Meyer L, Espinoza R, et al. Infección por *Clostridium difficile*: Epidemiología, Diagnóstico y Estrategias terapéuticas Rev. Med. Clin. Condes - 2014; 25(3) 473-484

Métodos Diagnósticos

El diagnóstico de la infección por *Clostridium Difficile* se hace en función al cuadro clínico y al estudio de deposiciones positivo o menos frecuente, en relación a los hallazgos de la colonoscopia²⁸.

TABLA 3. TABLA RESUMEN DE DIFERENTES PRUEBAS DIAGNOSTICAS PARA *Clostridium difficile*

PRUEBA	EXPERIENCIA TÉCNICA E INFRAESTRUCTURA	COSTO	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)
Cultivo toxigénico (Estándar de oro)	+++	++++	94-100	84-100
Citotoxicidad	+++	+++	64-76	99-100
EIA de toxina A/B	+	+	48-96	75-99
Prueba de dos pasos	+	++		
PCR	++	+++	84-96	96-99
Lamp	++	+++	92-98	98

Tomado de Meyer L, Espinoza R, et al. Infección por *Clostridium difficile*: Epidemiología, Diagnóstico y Estrategias terapéuticas Rev. Med. Clin. Condes - 2014; 25(3) 473-484

Análisis de Citotoxicidad en Cultivo Celular o Neutralización de Citotoxina.

Identifica el efecto citopático inducido por toxina B en muestras fecales en cultivo de fibroblastos, observada como un halo característico alrededor de la célula y la neutralización de este efecto con antisueros²⁸.

Cultivo Toxigénico en deposiciones. Se cultiva la muestra en un medio selectivo en anaerobiosis y luego de aislar las cepas de *Clostridium Difficile*, se realiza la detección de la producción de toxinas²⁸.

Inmunoensayo Enzimático (EIA) de toxina A o toxinas A y B. En la actualidad es el método más utilizado para el diagnóstico de *Clostridium Difficile*. Existen pruebas de Inmunoensayo enzimático disponibles comercialmente que detectan ya sea únicamente la toxina A o ambas toxinas, A y B²⁸.

Pruebas para Antígeno Común de CD (GDH) por EIA. GDH es un antígeno enzimático producido por *Clostridium Difficile* y ocasionalmente otras especies de *Clostridium*. Tiene un alto valor predictivo negativo, lo que la convierte en útil para detección rápida, si se combina con otro método que detecte toxinas²⁸.

Detección mediante Amplificación de Ácido Nucleico (AAN).

Estas pruebas requieren de 45 minutos a tres horas y varían de complejidad, desde tres a 13 pasos. Este método es superior a la detección de toxinas por Inmunoensayo enzimático y al algoritmo de dos pasos con GDH y posterior toxina por Inmunoensayo enzimático, por ende pese a que no está disponible en todos los centros, es el método diagnóstico de elección²⁸.

Otros métodos de pruebas diagnósticas. La colitis pseudomembranosa se puede diagnosticar únicamente mediante visualización directa de las pseudomembranas en una colonoscopia o mediante un examen histopatológico, aunque este método diagnóstico no se usa en general para el diagnóstico inicial de una infección por Clostridium Difficile. La visualización de las pseudomembranas es patognomónico de infección por Clostridium Difficile, sin embargo éstas se visualizan en el 50-60% de las Infecciones por Clostridium Difficile. Se recomienda realizar una tomografía computarizada (TC) de abdomen y pelvis en pacientes con infección por Clostridium Difficile complicada. El hallazgo más común y que se puede visualizar precozmente en la tomografía computarizada es el engrosamiento parietal del colon, mayor a cuatro milímetros asociado a edema. Se puede observar también ascitis, estriación de la grasa pericolónica y con menos frecuencia distensión colónica. El valor predictivo positivo de la tomografía computarizada para diagnóstico de la colitis por Clostridium Difficile es de hasta 88%. La tomografía computarizada puede ser útil como diagnóstico diferencial de otras causas de dolor abdominal²⁸.

Tratamiento

El tratamiento a indicar se basa en la estratificación de la severidad de la infección por Clostridium Difficile. Para el episodio de diarrea leve a moderado, el antibiótico de elección es metronidazol por un período de 10 días²⁸. Sin embargo, en el grupo de Infección por Clostridium Difficile severa, la respuesta a vancomicina fue significativamente mejor que con metronidazol (97% vs 76%, $p = 0,02$). En relación a la duración es común prescribir 10-14 días de tratamiento para la Infección por Clostridium Difficile. Si no responde a la terapia con metronidazol a los 5-7 días, se debe escalar a vancomicina vía oral²⁸.

Para la infección por Clostridium Difficile severa, no se debe suspender la alimentación vía oral o enteral en pacientes sin íleo o distensión abdominal significativa, ya que los carbohidratos fermentables, éstos son fórmulas que

contengan fibra o prebióticos, son cruciales para la microbiota intestinal y pueden contribuir a su normalización. El tratamiento de elección es vancomicina vía oral por 14 días. Cuando la infección por *Clostridium Difficile* es severa y complicada, se debe manejar al paciente en una unidad de paciente crítico, con adecuado aporte de volumen y reposición de electrolitos. En relación al tratamiento antibiótico, se debe asociar vancomicina oral, por sonda nasointestinal o vía rectal como enema de retención en caso de íleo o gran distensión abdominal junto con metronidazol endovenoso por 14 días²⁸.

TABLA 4. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR *Clostridium difficile*

PRIMER EPISODIO	
Infección leve a moderada	Metronidazol 500 mg 3 veces al día VO por un período de 10 días
Infección severa	Vancomicina 125-500 mg 4 veces al día VO por 14 días o Fidaxomicina 200 mg 2 veces al día VO por 10 días
Infección severa y complicada	Vancomicina 125-500 mg 4 veces al día VO o por sonda nasointestinal o 500 mg en 500 ml de suero fisiológico 4 veces al día vía rectal como enema de retención en caso de íleo o distensión abdominal significativa junto con Metronidazol 500 mg 3 veces al día EV por 14 días
PRIMERA RECURRENCIA	Mismo esquema que primer episodio, estratificando al paciente según severidad de la diarrea
SEGUNDA RECURRENCIA	Vancomicina 125 mg 4 veces al día VO por 14 días, seguido de 125 mg dos veces al día VO por 7 días, seguido de 125 mg cada 48 horas VO por 7 días, seguido de 125 mg cada 72 horas al día VO por 14 días, o Vancomicina 125 mg cuatro veces al día VO por 10 días seguido por pulsos de Vancomicina 125 mg cada 3 días por 10 veces
TERCERA O MÁS RECURRENCIAS	Transplante de microbiota fecal

VO: vía oral; EV: endovenoso

Tomado de Meyer L, Espinoza R, et al. Infección por *Clostridium difficile*: Epidemiología, Diagnóstico y Estrategias terapéuticas Rev. Med. Clin. Condes - 2014; 25(3) 47

Recurrencia

El primer episodio de recurrencia se puede tratar con metronidazol o vancomicina según la severidad de la infección por *Clostridium Difficile*, sin alterar la probabilidad de una segunda recurrencia. Otros antibióticos que se han usado son tigeciclina para la infección por *Clostridium Difficile* severa y refractaria. Teicoplanina que

tendría mejor respuesta que vancomicina en estudios iniciales. Doxiciclina y linezolid que serían protectores contra la Infección por Clostridium Difficile y nitazoxanida como terapia alternativa. La experiencia con estos fármacos es limitada y faltan ensayos clínicos para poder recomendar su uso para las siguientes recurrencias existe gran controversia²⁸.

Para la tercera y futuras recurrencias, así como después de al menos dos episodios de recurrencia severa, el trasplante de microbiota fecal (TMF) ha tenido resultados promisorios, con reducción significativa de síntomas y prevención de la recurrencia²⁸.

Situaciones Especiales

En pacientes embarazadas o con lactancia materna está contraindicado el uso de metronidazol, por ende el tratamiento de elección será con vancomicina²⁸.

El diagnóstico diferencial entre una exacerbación de una Enfermedad Inflamatoria Intestinal y la diarrea por Clostridium Difficile como causa de una crisis puede ser difícil y por lo tanto, requiere de un alto índice de sospecha. Junto con esto, los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal presentan cuadros más severos de infección por Clostridium Difficile, con mayor frecuencia de colectomía y muerte atribuible a Clostridium Difficile en comparación a pacientes sin enfermedad inflamatoria intestinal. Es así como se debe solicitar estudio de Clostridium Difficile a todo paciente con enfermedad inflamatoria intestinal que presente una crisis sin haber suspendido su tratamiento, independiente que no haya utilizado tratamiento antibiótico los últimos tres meses. Esto incluye a los pacientes con reservorio posterior a una colectomía. El tratamiento de elección de la Infección por Clostridium Difficile en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal es la vancomicina, independiente de la severidad del episodio. Los medicamentos inmunosupresores se pueden mantener, pero se debe evitar escalar esta terapia si no se ha descartado la infección por Clostridium Difficile²⁸.

Control y Prevención de la Infección

La higiene de manos y las precauciones de barrera, que incluyen guante y pechera, deben ser implementadas tanto por el personal de salud como por los visitantes del paciente con sospecha o infección por Clostridium Difficile. La precaución de contacto en un paciente con diarrea por Clostridium Difficile se debe mantener al

menos hasta la resolución de la diarrea. En los pacientes con infección por *Clostridium Difficile* se recomienda la hospitalización en pieza individual y en caso de ser compartida, que sea con pacientes con infección por *Clostridium Difficile* documentada. Las esporas de *Clostridium Difficile* son resistentes al calor y al alcohol junto con otros agentes antisépticos, y pueden permanecer viables en el ambiente hospitalario por semanas. La desinfección de las superficies con potencial de contaminación por *Clostridium Difficile* se debe realizar meticulosamente con agentes efectivos contra las esporas como soluciones en base a hipoclorito²⁸.

Acinetobacter Baumannii

El género *Acinetobacter* está constituido por cocobacilos gramnegativos inmóviles, catalasa positivos, oxidasa-negativos, no fermentadores de la glucosa, que poseen un metabolismo aerobio estricto. Algunas cepas pueden ser encapsuladas. En general, las especies del género *Acinetobacter* no son especialmente virulentas⁷. *Acinetobacter baumannii* es, con diferencia, la especie más frecuentemente aislada y con mayor relevancia clínica. Su principal característica es que generalmente presenta resistencia a todos los antimicrobianos. Los mecanismos de resistencia son múltiples e incluyen la presencia de diferentes betalactamasas, enzimas inactivantes de los aminoglucósidos y sistema de expulsión activa que afecta a estos antimicrobianos, cambios en las porinas de la membrana externa, alteraciones en las proteínas fijadoras de penicilina (PBP, penicillin-binding proteins) y mutaciones en los genes *gyrA* y *parC* (que codifican las subunidades A de la ADN-girasa y la topoisomerasa IV; proteínas diana de las quinolonas)⁷. Este perfil de resistencia se ha incrementado en los últimos años y, según los Centros para el Control de Enfermedades (CDC), en Estados Unidos de América, ha pasado del 9% en 1995 al 40% en 2004, lo que probablemente pueda estar relacionado con un mayor consumo de carbapenémicos y cefalosporinas¹⁷.

Epidemiología

Estos microorganismos se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza, forman parte de la flora habitual del suelo, agua, residuos orgánicos, diversos alimentos y pueden colonizar la piel humana. Su hábitat natural en el hombre es la piel, pero en las situaciones de endemia o epidemia hospitalaria, especialmente en los pacientes de Unidad de Cuidados Intensivos, la faringe, las vías respiratorias y el aparato digestivo son también un nicho de colonización. Las infecciones adquiridas en la comunidad son raras y no suelen tener significación clínica⁷. En el

medio hospitalario estos patógenos han sido aislados de humidificadores, equipos de ventilación, la piel del personal, colchones, cojines y otros equipamientos⁵.

Sobrevive en medios secos y en condiciones de humedad durante periodos más prolongados que otras bacterias gramnegativas. Todo ello, junto a su gran capacidad para desarrollar resistencia a los antimicrobianos, favorece la colonización del medio inanimado hospitalario y su extensión a los pacientes. Así, el paciente colonizado/infectado es el reservorio principal, las manos del personal sanitario son el mecanismo de transmisión más importante y el entorno inanimado actúa como reservorio intermedio entre las manos y los pacientes. El paso de colonización a infección se produce cuando en el paciente colonizado *Acinetobacter baumannii* aprovecha “la puerta” que abren los procedimientos invasores habituales (catéteres intravenosos, tubos orotraqueales, heridas quirúrgicas, sondas urinarias, etc.) en la barrera cutaneomucosa para ocasionar la infección⁷. *Acinetobacter baumannii* se ha diseminado rápidamente en el ambiente hospitalario por su capacidad de adquirir resistencia a múltiples antibióticos, en particular a los carbapenémicos, cuya resistencia es multifactorial, en el que están implicados la (hiper)producción de un beta-lactamasa cromosómica de tipo AmpC y de una oxacilinas intrínseca (OXA-51 y enzimas relacionadas), la pérdida de la expresión de algunas porinas (CarO, Omp33. . .) y la sobreexpresión de diversos sistemas de expulsión activa carbapenemasas, principalmente de clase D (oxacilinasas) y, con menos frecuencia, de clase B o metalobetalactamasas (MBL)²⁻⁻⁻³, así como a desinfectantes en relación con bombas de expulsión tipo amv A^{5,16}.

Manifestaciones clínicas

Las infecciones respiratorias, traqueobronquitis y neumonía asociada a ventilación mecánica (VM), la bacteriemia relacionada con el catéter vascular y las infecciones quirúrgicas son las manifestaciones clínicas más significativas⁷.

Neumonía nosocomial

La neumonía por *Acinetobacter baumannii* asociada a ventilación mecánica es de presentación típicamente tardía, ya que suele afectar a pacientes con una estancia en Unidad de Cuidados Intensivos de 10 días y que han recibido antibióticos casi de forma constante. La colonización por *Acinetobacter baumannii* previa a la neumonía es muy frecuente. Se manifiesta clínicamente como sepsis en un 25% de los pacientes, como sepsis grave en otro 25% y en la mitad de los episodios lo hace

como choque séptico. La bacteriemia ocurre aproximadamente en un 20% de los casos de neumonía y, a su vez, el pulmón es el origen más frecuente de bacteriemia por *Acitenobacter baumannii*. El patrón radiológico es inespecífico; en la mitad de los casos produce un infiltrado lobar y en la otra un patrón difuso bilatera⁷.

El diagnóstico de certeza requiere la toma de muestras respiratorias con técnicas invasivas y la realización de cultivos cuantitativos para diferenciar la verdadera infección de la frecuente colonización. Los puntos de corte establecidos en los recuentos microbiológicos de muestras de cepillado, lavado broncoalveolar (BAL) o mini-BAL son de 10³-10⁴ unidades formadoras de colonias (UFC)/ml. La adecuada evaluación diagnóstica de los aislamientos de *Acitenobacter baumannii* evita tratamientos antimicrobianos innecesarios que pueden inducir resistencias⁷.

Bacteriemia

Los aspectos clínicos de la bacteriemia por *Acitenobacter baumannii* son menos conocidos que los epidemiológicos. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y con frecuencia es polimicrobiana. El origen más frecuente es el tracto respiratorio, la herida quirúrgica y el catéter intravascular, pero hasta en el 44% de los episodios el origen de la bacteriemia es desconocido⁷.

El control de las bacteriemias por *Acitenobacter baumannii* requiere el control de la colonización por esta bacteria de los pacientes y del ambiente hospitalario. Sin colonización previa del paciente no hay bacteriemia⁷.

Otras

Entre las infecciones poco frecuentes deben destacarse las del sistema nervioso central (SNC), habitualmente secundarias a procedimientos neuroquirúrgicos, especialmente en pacientes portadores de drenajes ventriculares externos. Su presentación clínica, en forma de fiebre y mala evolución neurológica, es la de una ventriculitis que se añade a la problemática neurológica basal de los pacientes afectados. El análisis celular y bioquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR) no difiere del de otras meningitis nosocomiales⁷.

Diagnóstico

La mayoría de las especies crecen bien en agar Mac-Conkey. Mediante la tinción de gram pueden aparecer como diplococos gramnegativos. La identificación

fenotípica de las diferentes especies del género *Acinetobacter* es compleja, ya que requiere una amplia variedad de pruebas bioquímicas. Otras técnicas más actuales de biología molecular presentan mayor eficacia para la investigación de brotes epidémicos por este microorganismo. Entre ellas cabe destacar el análisis del ADN cromosómico mediante digestión con enzimas de baja frecuencia de corte y electroforesis en geles de campos pulsantes (PFGE) o técnicas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)⁷.

Tratamiento

La antibioterapia estará dirigida en función del antibiograma de la cepa responsable de la infección⁷.

Podemos distinguir 3 situaciones⁷:

Cepas sensibles

Se recomienda utilizar monoterapia en pacientes sin criterios de gravedad. Se debe elegir el antimicrobiano de espectro más reducido en función del antibiograma teniendo en cuenta que si la cepa es sensible a alguno de los betalactámicos habitualmente más activos, éstos constituyen la primera opción. Es aconsejable reservar carbapenémicos y sulbactam para casos de resistencia a penicilinas y cefalosporinas. Es de destacar el papel del sulbactam en estas infecciones, no por su acción inhibidora de las betalactamasas, sino como antibiótico betalactámico frente a *Acinetobacter baumannii*. El tratamiento se hará vía oral o intravenosa, dependiendo de la situación clínica del paciente⁷.

Cepas con sensibilidad disminuida a los betalactámicos (sensibilidad intermedia o resistencia moderada)

Si el paciente se encuentra clínicamente estable se puede optar por tratar con imipenem (meropenem si está contraindicado imipenem) a dosis altas en monoterapia o asociar a éste un segundo antimicrobiano que podría ser sulbactam o rifampicina⁷.

TABLA 2

Antimicrobianos activos frente a *Acinetobacter baumannii*

Fármaco	Dosis (vía intravenosa)
Betalactámicos	
Ceftazidima	1-2 g/8 horas
Cefepime	1-2 g/12 horas
Piperacilina-tazobactam	2-4 g piperacilina + 250-500 mg tazobactam/6-8 horas
Ticarcilina	200-300 mg/kg/día en 4-6 dosis (máximo 24 g/día)
Imipenem-cilastatina	0,5-1 g/6-8 horas
Meropenem	1g/8 horas (2g/8 horas en infecciones del SNC)
Sulbactam	1g/6-8 horas
Fluorquinolonas	
Ciprofloxacino	400 mg/12 horas
Levofloxacino	500 mg/12-24 horas
Tigeciclina	100 mg de dosis de carga seguidos de 50 mg/12 horas
Colistina	2,5-5 mg/kg/día en 2-3 dosis (1-2 millones de unidades (MU)/8 horas) 1 vial = 1 MU = 80 mg de colestimetato sódico
Rifampicina	600 mg/12-24 horas

SNC: sistema nervioso central.

Tomado de Lopez Ibañez C, Vidal Verdu E, Rivero A, et al. Infecciones por bacilos gramnegativos no fermentadores (I): *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* sp. *Serratia marcescens* y otros. *Medicine*. 2010;10(52):3475-81

La decisión de esta terapia combinada se apoya en el hecho de que se sabe que la combinación imipenem + sulbactam es sinérgica in vitro frente a cepas resistentes a ambos antimicrobianos y la combinación rifampicina + imipenem es eficaz en la neumonía experimental por *Acinetobacter baumannii* con alto grado de resistencia a imipenem y moderado a rifampicina⁷.

Si el paciente tiene criterios de gravedad se actuará del mismo modo que en el caso de infecciones por *Acinetobacter baumannii* multirresistente⁷.

Cepas multirresistentes

Se deben asociar, al menos, dos antimicrobianos activos según antibiograma. Si la cepa es sensible o moderadamente resistente a imipenem, incluiremos éste en el tratamiento. Si la cepa tiene una alta resistencia a imipenem y existe una alternativa terapéutica según antibiograma, no se utilizará. En casos de panresistencia, con resistencia incluso a colistina, se utilizará una de las combinaciones con imipenem a pesar de la resistencia al mismo. Las opciones recomendadas de terapia combinada son⁷:

1. Imipenem + sulbactam + rifampicina.
2. Imipenem + sulbactam + tigeciclina.
3. Imipenem + sulbactam + rifampicina + tigeciclina.
4. Colistina + rifampicina ± tigeciclina⁷.

Tratamiento de las infecciones del sistema nervioso central

Cepas sensibles a carbapenemes: meropenem 2 g por vía intravenosa (IV)/8 h ± rifampicina 600 mg iv/12 horas⁷.

Cepas resistentes a carbapenemes y sensibles a colistina: colistina + rifampicina ± tigeciclina⁷.

Está indicada la terapia intraventricular en los pacientes con un reservorio Omayá o un drenaje ventricular externo. Los fármacos a utilizar son colistina (5-10 mg de colistina base disuelta en 3 ml de suero fisiológico/12 horas) o aminoglucósidos (gentamicina 5–10 mg/ día en adultos)⁷.

Medidas de control

En las situaciones de brote epidémico o de endemia significativa es indispensable la puesta en marcha de un programa de vigilancia basado en la detección precoz de pacientes colonizados para implementar las medidas de barrera en su proceso asistencial y prevenir la transmisión cruzada y la extensión. El lavado de manos, el uso del gel alcohólico y las medidas de aislamiento cutáneo, incluyendo guantes y

bata, son la piedra angular de los programas de control de los brotes epidémicos de *Acitenobacter baumannii*⁷.

Pseudomona Aeruginosa

Los microorganismos del género *Pseudomonas* son bacilos gramnegativos aerobios estrictos, no formadores de esporas, móviles pues poseen uno o más flagelos polares. Las especies de este género están ampliamente distribuidas en los más diversos ambientes, en particular en los húmedos. Su aislamiento en muestras clínicas puede representar tanto colonización como verdadera infección correspondiendo la mayoría de ellos a infecciones nosocomiales, particularmente en pacientes inmunodeprimidos o con otros procesos debilitantes^{5, 6}. Muchas cepas producen pigmentos fluorescentes que difunden al medio y pigmentos solubles que, al combinarse, dan una coloración característica en los medios de cultivo. La combinación de pioverdina (pigmento amarillo-verdoso fluorescente) y piocianina (pigmento azul hidrosoluble) produce el típico color verdoso observado en muchas cepas. Otras, producen piorrubrina (pigmento rojo) o piomelanina (pigmento marrón o marrón-negruzco). Su temperatura óptima de crecimiento es de 37° C⁶.

Pseudomona aeruginosa posee una compleja membrana externa en la que se integran una porina principal (OprF) y muchas otras proteínas que, presumiblemente, también actúan como poro; de ellas la de mayor relevancia es OprD, específica para aminoácidos dibásicos y glutamato. Esta estructura limita enormemente el paso de nutrientes y otros compuestos, como antimicrobianos, al interior del microorganismo. Por otro lado, la permeabilidad está también estrechamente regulada por varias bombas de expulsión activa, sometidas a complejos sistemas de regulación gracias a los cuales el microorganismo puede eliminar al exterior infinidad de compuestos tóxicos. Crece muy bien en los medios de cultivo habituales, en los que produce un olor característico a “fruta madura”. Pueden observarse varios morfotipos de colonias, las más habituales son planas de límites cerrados, brillo metálico y a veces autolíticas, aunque también las hay lisas, enanas, gelatinosas y mucoides; estas últimas son características de los pacientes con fibrosis quística (FQ) y otras infecciones respiratorias crónicas⁶.

En el área extrahospitalaria, este microorganismo se encuentra con frecuencia en el suelo, agua y plantas, y en ocasiones puede asociarse con colonización de seres

humanos y animales sanos. En el área hospitalaria, puede colonizar superficies húmedas de los pacientes en la axila, oído y periné y también se aísla desde otros entornos húmedos, inanimados que incluyen agua en lavabos y sumideros, váteres y ducha⁶.

Las infecciones cutáneas por este germen relacionadas con el uso de baños calientes, hidromasaje y piscinas son presentaciones clínicas adquiridas en la comunidad. Los individuos que utilizan lentes de contacto de uso prolongado presentan un riesgo elevado de queratitis ulcerosa por *Pseudomona aeruginosa* asociada a la presencia de dicha bacteria en las soluciones de las lentes. Otra manifestación clínica frecuente de este microorganismo en la comunidad es la otitis externa, habitualmente asociada al baño en piscinas. Las infecciones nosocomiales por *Pseudomona aeruginosa* se atribuyen a pacientes sometidos a ventilación mecánica, tratamiento antibiótico, quimioterapia o cirugía. Sin embargo, *Pseudomona aeruginosa* puede encontrarse entre los microorganismos normales albergados por una pequeña proporción de seres humanos. Hasta el 7% de los seres humanos sanos transporta *Pseudomona aeruginosa* en la garganta, la mucosa nasal o sobre la piel, registrándose tasas de portadores en heces hasta del 24%⁶.

Pseudomona aeruginosa no solamente es capaz de colonizar la vía aérea sino que también es capaz de producir una infección aguda invasiva. En este sentido, existen diferentes factores de virulencia implicados en este tipo de infecciones. Estos incluyen productos secretados, exotoxinas A, S, y U, elastasa, proteasa alcalina, citotoxinas, fosfolipasa C y fenazinas. Los organelos de unión celular como el pili, el flagelo y el lipopolisacárido de unión de membrana (Lipopolisacárido, endotoxina) también están implicados en la virulencia⁶.

Existen diferentes mecanismos por los que *Pseudomona aeruginosa* es capaz de adquirir resistencia a los antimicrobianos, entre los cuales destacan:

1. Mutaciones en *ampR*, *ampD* o *dacB* (PBP4), que determinan la hiperproducción de la betalactamasa cromosómica tipo AmpC22, la cual confiere resistencia a todas las penicilinas (incluyendo las combinaciones con inhibidores de betalactamasas, como la piperacilina-tazobactam), cefalosporinas (ceftazidima y cefepima) y monobactámicos (aztreonam)²³.

2. Disminución de la síntesis de la proteína de membrana OprD, la cual confiere resistencia a los carbapenémicos²³.

3. Existencia de bombas de expulsión multidroga: MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN y MexXY-OprM, principalmente, que, dependiendo de la bomba implicada, pueden afectar a prácticamente todos los betalactámicos, fluoroquinolonas y aminoglucósidos²³.

4. Capacidad de formación de biocapas.

5. Posible transferencia del gen 16S rRNA metilasa desde actinomicetes⁶.

Los carbapenémicos penetran en el interior de *Pseudomona aeruginosa* a través de la porina OprD, por lo que su pérdida contribuye a la resistencia a estos antimicrobianos (sin que exista resistencia cruzada con otros beta-lactámicos). El uso de carbapenémicos puede seleccionar durante el tratamiento mutantes deficientes en OprD, que son responsables de fracaso terapéutico. Aunque AmpC tiene muy poca eficacia como carbapenemasa, su actividad es mayor frente a imipenem que frente a meropenem. Por otra parte, el sistema de expulsión MexAB-OprM elimina meropenem (aunque no imipenem), por lo que su hiperexpresión se relaciona con la resistencia a este antimicrobiano en concreto. Muchas cepas de *Pseudomona aeruginosa* deficientes en OprD son a la vez resistentes a imipenem y a meropenem, pero como la desrepresión de AmpC es más frecuente que la hiperexpresión de MexAB-OprM, en cepas clínicas se observa con más frecuencia resistencia a imipenem que a meropenem^{5,23}.

Con independencia de estos mecanismos, la resistencia a carbapenémicos también puede ser debida a la producción de carbapenemasas, en particular de metaloenzimas (VIM, IMP, SPM. . .). En ausencia de otros mecanismos de resistencia, estas últimas cepas son sensibles a aztreonam, ya que este compuesto no se hidroliza por las beta-lactamasas de clase B5. Las betalactamasas transferibles con actividad carbapenemasa pueden pertenecer a las clases A, B o D de Ambler²³.

Otro de los principales problemas emergentes, en *Pseudomona aeruginosa*, es la creciente diseminación de las carbapenemasas transferibles. Éstas pertenecen a tres de las cuatro clases estructurales definidas por Ambler: A y D, ambas con serina en el centro activo, y B (metalo- β -lactamasas [MBL], que necesitan zinc en su centro activo para ser funcionales). Por otra parte, recientemente se ha propuesto la existencia de betalactamasas tipo AmpC cromosómicas de espectro extendido (ESAC) en *Pseudomona aeruginosa*, definidas por la presencia del polimorfismo T105A, que determina una cierta actividad carbapenemasa, y que por lo tanto puede contribuir a la resistencia a estos antibióticos²³.

Las carbapenemasas tipo KPC han sido descritas de la KPC-1 a la KPC-10, principalmente en enterobacterias. Se han detectado prácticamente en todo el mundo, con mayor frecuencia en Norteamérica. En *Pseudomona aeruginosa* han sido detectadas en sólo dos variantes: KPC-2 en una cepa clínica en Colombia, y KPC-5, en Puerto Rico, que de hecho se ha descrito únicamente en *Pseudomona aeruginosa*²³.

Las carbapenemasas de clase B (en concreto, las de la subclase B1), más conocidas como MBL, son quizá el grupo más relevante de carbapenemasas. Dentro de ellas, se distinguen ocho grupos: IMP, VIM, SPM, SIM, GIM, AIM, DIM y KHM. Las MBL AIM-1 y DIM-1 se han detectado recientemente en *Pseudomona aeruginosa* y *Pseudomona stutzeri*, en Australia y Holanda, respectivamente, pero la información disponible acerca de ellas es aún muy escasa. Del resto de grupos de MBL destacan las IMP y las VIM como las más extendidas y habitualmente detectadas, relacionándose con brotes causados por cepas de *Pseudomonas* portadoras²³.

Las VIM (VIM-1), por su parte, se detectaron por vez primera en *Pseudomona aeruginosa* en Verona, en 1997, de ahí sus siglas: Veronese IMipenemase. Las enzimas tipo VIM son las detectadas de forma más habitual en Europa, en donde la VIM-2 se ha convertido en predominante. De hecho, puede decirse que VIM-2 es, probablemente, la carbapenemasa más común en todo el mundo. De todas las variantes (hasta 23), las VIM-1, -2, -4 y -6 se han detectado en *Pseudomona aeruginosa* y *Pseudomona putida*²³.

Los grupos SPM, GIM y SIM, con un solo representante cada uno, parecen tener una distribución geográfica mucho más restringida que las IMP y VIM, y sólo en el caso de SPM-1 se han detectado brotes por cepas portadoras. La identificación de SPM-1 (Sao Paulo metallo- β -lactamase) se realizó en un aislado clínico de *Pseudomona aeruginosa* en 2001. Esta MBL presentó localización plasmídica, aunque no relacionada con integrones o elementos móviles, y un porcentaje de identidad en aminoácidos del 35% con IMP-1. Hoy en día, esta MBL está ampliamente diseminada en Brasil, y hace muy poco tiempo se ha detectado el primer caso en Europa. GIM-1 se detectó en Alemania (German IMipenemase), en diferentes aislados clínicos de *Pseudomona aeruginosa*, presentando una identidad aminoacídica próxima al 40% con respecto a las MBL tipo IMP²³.

En *Pseudomona aeruginosa*, la única carbapenemasa transferible de clase D detectada es la OXA-40, en dos aislados clínicos en España. Las betalactamasas PoxB (OXA-50a a -50d) fueron caracterizadas como oxacilinasas cromosómicas presentes de forma natural en el cromosoma de *Pseudomona aeruginosa*, pero que, en condiciones normales, no parecen expresarse. Varios estudios han demostrado que, en ausencia de expresión de ampC, la expresión de poxB se ve aumentada, y aunque la hidrólisis sobre el imipenem es detectable, el papel de esta subfamilia de OXA en la resistencia a carbapenemasas parece, al menos, cuestionable. En general, la acción de las carbapenemasas tipo OXA sobre las carbapenemasas es bastante modesta (mayor eficacia hidrolítica sobre el imipenem que sobre el meropenem), aunque siempre superior al efecto sobre las cefalosporinas de espectro extendido y monobactamasa, prácticamente nula. El nivel de inhibición que provocan los clásicos inhibidores de betalactamasas (clavulanato, tazobactam) sobre las OXA es variable, aunque en general bastante débil, al contrario de lo que ocurre con el cloruro de sodio, que se muestra como un fuerte inhibidor de su actividad²³.

En México, los mecanismos de resistencia de *Pseudomona aeruginosa* se han venido describiendo desde 1986; en tales reportes se dio cuenta de la sensibilidad en aislamientos provenientes de un hospital en Morelia, en los cuales se hallaron los genes IMP-15 y IMP-18, que codifican para la producción de dos metalobetalactamasas, y de la producción simultánea de diferentes tipos de BLEE, incluida la GES-5 en asociación con VIM-2 y VIM-11. Otra publicación informa del hallazgo en aislamientos provenientes de la Ciudad de México de los genes IMP-15

y VIM-2. Asimismo, en un paciente con fibrosis quística se encontró *Pseudomona aeruginosa* productoras de las betalactamasas OXA 141³⁵.

Formas Clínicas.

Bacteriemias

Típicamente los pacientes muestran fiebre, taquicardia y taquipnea, siendo frecuente la desorientación, hipotensión y fallo respiratorio secundario a neumonía o distrés respiratorio en el contexto de choque séptico. En cuanto al pronóstico, la bacteriemia por *Pseudomona aeruginosa* está asociada a una mayor mortalidad que la producida por otros bacilos gramnegativos y grampositivos. Esta mortalidad está incrementada en pacientes neutropénicos que desarrollan choque séptico⁶.

Endocarditis infecciosa

La endocarditis infecciosa por *Pseudomona aeruginosa* es infrecuente y está asociada fundamentalmente a individuos adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), válvulas protésicas y marcapasos. De forma ocasional, también puede producir endocarditis nosocomial. Dado que la endocarditis infecciosa frecuentemente se observa en los ADVP no es de extrañar que la válvula más frecuentemente afectada sea la tricúspide, aunque también se pueden afectar cualquiera de las otras válvulas. Las manifestaciones clínicas de la endocarditis infecciosa son similares a las producidas por otros microorganismos; sin embargo, como predomina la afectación tricuspídea, los síntomas respiratorios como tos, disnea, hemoptisis, dolor torácico y la aparición de lesiones pulmonares cavitadas son más frecuentes en estos pacientes. Los pacientes con afectación de la tricúspide tienen mejor pronóstico que aquellos en los que se afectan las válvulas del corazón izquierdo, ya que estos enfermos tienen una peor evolución, con aparición rápida de síntomas, normalmente secundarios a insuficiencia cardíaca congestiva o embolismos sépticos arteriales. En estos casos, la sustitución valvular temprana mejora el pronóstico y está indicada en los casos que son refractarios al tratamiento médico o existen complicaciones con inestabilidad hemodinámica⁶.

Infecciones respiratorias: neumonías

Las neumonías se dividen en dos tipos fundamentales. Por un lado, aquellas que se adquieren intrahospitalariamente y que con frecuencia se deben a la aspiración de la flora oral endógena o de microorganismos alojados en tubos de ventilación. En este sentido, *Pseudomona aeruginosa* es el patógeno gramnegativo más

frecuentemente implicado en las neumonías asociadas a ventiladores y adquiridas en el hospital. Por otro lado, las neumonías por *Pseudomona* también pueden adquirirse en la comunidad, principalmente en sujetos inmunocomprometidos, pacientes con uso prolongado de antibióticos y aquellos que presentan alteraciones estructurales en los pulmones como fibrosis quística, bronquiectasias o enfermos que presentan exacerbaciones repetidas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que requiere el uso frecuente de esteroides y/o antibióticos. La transmisión persona-persona en la comunidad es un hecho comunicado en la literatura aunque poco frecuente. Ocasionalmente, la neumonía por *Pseudomona aeruginosa* puede asentar sobre individuos previamente sanos. Clínicamente, la neumonía por este microorganismo se caracteriza por tos productiva con expectoración purulenta, disnea, fiebre, escalofríos, confusión mental y toxicidad sistémica intensa. No obstante, ninguna de estas manifestaciones distingue esta infección de otra neumonía causada por otros organismos piógenos o por *Legionella*⁶.

Infecciones de la piel, tejidos blandos y huesos

Además de las lesiones cutáneas secundarias a una bacteriemia subyacente, las lesiones cutáneas y de tejidos blandos por *Pseudomona aeruginosa* pueden aparecer de forma primaria en las siguientes circunstancias⁶:

Quemaduras. La sobreinfección de heridas en pacientes quemados se asocia a una alta mortalidad a pesar del tratamiento antibiótico agresivo debido a la facilidad con que producen bacteriemias. Patogénicamente, los pacientes con quemaduras extensas son considerados como inmunocomprometidos debido a la alteración de la actividad de los neutrófilos, a la disfunción de los linfocitos T y a un desequilibrio en la producción de citocinas que presentan dichos sujetos. La colonización de la herida está facilitada por la alteración de la barrera física, lo que permite que la bacteria se extienda por la dermis y los vasos linfáticos. Una vez que la invasión se ha producido, el microorganismo puede proliferar, especialmente en el tejido necrótico, y puede invadir los vasos sanguíneos produciendo secundariamente bacteriemia⁶.

Injertos cutáneos. *Pseudomona aeruginosa* es el microorganismo responsable de la mayor parte de las pérdidas de los injertos cutáneos⁶.

Foliculitis. Se asocia al baño en piscinas de SPA e hidromasajes, así como exposición a piscinas y jacuzzis con un nivel inadecuado de cloración. Típicamente, la foliculitis se desarrolla entre 8 y 48 horas después de la exposición. Inicialmente aparecen unas pápulas pruriginosas y dolorosas, aunque también pueden aparecer papulopústulas o nódulos. También se han descrito lesiones urticariales que pueden aparecer en el tronco, las extremidades, las manos y los pies. La mayoría de los pacientes presentan malestar y febrícula⁶.

Osteomielitis. La afectación del hueso puede ser secundaria a una puerta de entrada cutánea, habitualmente heridas en uñas o pies, o por diseminación hematógena, especialmente en individuos ADVP. La osteocondritis, osteomielitis y artritis séptica secundaria a heridas punzantes en las uñas de los pies es una complicación frecuente de la infección por *Pseudomonas aeruginosa*. Los síntomas y signos más frecuentes son la celulitis y los abscesos profundos, la fiebre, la elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la leucocitosis. Habitualmente es necesario un desbridamiento quirúrgico extenso del cartílago o hueso infectado, así como el drenaje de la articulación afecta. A veces es necesario revascularizar la zona. Aunque *Pseudomonas aeruginosa* es aislada en la mayoría de los casos, pueden aparecer otros patógenos como *Staphylococcus aureus*. Por otro lado, *Pseudomonas aeruginosa* puede producir una osteomielitis del pubis que puede aparecer como una complicación en sujetos ADVP o tras una cirugía pélvica⁶.

Síndrome de las uñas verdes. Ocurre en sujetos con onicomycosis crónica que realizan inmersiones prolongadas en aguas dulces⁶.

Ectima gangrenosa. Estas lesiones ocurren fundamentalmente en el contexto de una bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*. Se afecta fundamentalmente la piel y la membrana mucosa, comenzando como una pequeña área de edema y progresando rápidamente a lesiones nodulares dolorosas con un centro hemorrágico que posteriormente se ulcera y necrosa. La ectima gangrenosa surge como consecuencia de la invasión bacteriana perivascular de la capa media y adventicia de las arterias y venas produciendo secundariamente necrosis isquémica. Las lesiones progresan rápidamente pudiendo ser únicas o múltiples. Aunque la ectima no es patognomónica de la infección por *Pseudomonas aeruginosa*, la presencia de estas lesiones deben hacer sospechar su presencia⁶.

Otros. Tras la cirugía, la celulitis en pacientes neutropénicos, las úlceras por decúbito y el pioderma⁶.

Diagnóstico

El diagnóstico de la infección por *Pseudomona aeruginosa* es microbiológico. Este microorganismo sobrevive en la mayoría de los ambientes y temperaturas propias del entorno clínico y crece con facilidad en los medios de cultivo habituales. La identificación se realiza en base a las características de la colonia, el olor característico que produce y las pruebas bioquímicas como la producción de oxidasa, la oxidación sin fermentación de la glucosa, la presencia de arginina deshidrolasa y la temperatura de crecimiento. Existen preparados comerciales para la identificación cuya fiabilidad alcanza el 90%. Hoy en día se emplean técnicas de microbiología molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que ofrecen buenos resultados en el diagnóstico precoz y determinación de la relación epidemiológica de los aislamientos de *Pseudomona aeruginosa*⁶.

Tratamiento.

Existen diferentes alternativas antimicrobianas que pueden utilizarse con éxito en las infecciones por *Pseudomona aeruginosa*. En general, ceftazidima, cefepime, carbapenémicos (imipenem o meropenem), aztreonam, piperacilina-tazobactam, ciprofloxacino, tobramicina, amikacina o colimicina son buenas alternativas terapéuticas. Aunque los beneficios de la asociación antibiótica son controvertidos, la mayoría de los expertos siguen favoreciendo el uso de tratamiento combinado en las formas clínicas graves. Se recomienda no usar aminoglucósidos en monoterapia, si bien es cierto que no se puede considerar inadecuado el uso de un betalactámico antipseudomónico en solitario. En casos de infección sistémica grave (excepto la urinaria) es aconsejable iniciar el tratamiento con la asociación de un betalactámico más aminoglucósido (tobramicina o amikacina) o ciprofloxacino. Ambos deben utilizarse en dosis altas y en el caso del betalactámico en perfusión continua para obtener una concentración sérica superior a la concentración mínima capaz de inhibir el crecimiento bacteriano de forma sostenida⁶.

En el caso de la otitis externa maligna o las infecciones de vías urinarias, el ciprofloxacino constituye el tratamiento de elección. En infecciones que cursan con formación de biopelículas se recomienda la asociación de un betalactámico con azitromicina o claritromicina y de forma eventual la colistina y la tobramicina pueden

resultar útiles en tratamientos tópicos o por inhalación. Varios factores pueden influir de forma decisiva en la evolución y pronóstico de los pacientes con infección por *Pseudomona aeruginosa* y que son aplicables a cualquier otro proceso infeccioso. Entre ellos, la vital trascendencia que en términos de mortalidad supone iniciar el tratamiento de la forma más precoz posible y con el antibiótico adecuado, así como la necesidad de retirar los catéteres infectados y de drenar las colecciones o abscesos⁶.

TABLA 2

Tratamiento antimicrobiano en infecciones por *P. aeruginosa* y dosis recomendada

Antimicrobiano	Dosis recomendada
Ceftazidima	1-2 g im o iv cada 8-12 horas
Cefepime*	1-2 g im o iv cada 8-12 horas
Imipenem	0,5 g im cada 8-12 horas
	0,5-1 g cada 6-8 horas
Meropenem**	0,5-1 g cada 6-8 horas
Piperacilina-tazobactam	2 g-250 mg iv o 4 g-500 mg iv cada 6-8 horas
Ciprofloxacino	250-750 mg cada 12 horas vo
	200-400 mg cada 8-12 horas iv
Tobramicina	5-7 mg/kg/día im o iv en 1 o 2 dosis
	300 mg cada 12 horas en aerosol
Amicacina	15-20 mg/kg/día im o iv en 1 o 2 dosis
Aztreonam***	1-2 g cada 8-12 horas
Colistina	1-2 MU iv cada 8 horas
	1 MU cada 8 horas en aerosol

*Meningitis, neumonía o infección grave: 2 g iv cada 8 horas.

**Meningitis o infección grave 2 g iv cada 8 horas.

***Meningitis o infección grave 2 g cada 6 horas.

im: intramuscular; iv: intravenosa; vo: vía oral.

Tomado de Natera R, Rivero A, Torre Cisneros J. et al. Infecciones por bacilos gramnegativos no fermentadores: *Pseudomona aeruginosa* y *Stenotrophomona maltophilia*. *Medicine*. 2010;10(52)

Especies de Enterobacter.

Las bacterias del género *Enterobacter* son cepas facultativas anaeróbicas gram-negativas pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae y ampliamente encontrado en la naturaleza. Estos microorganismos son saprofitas. En el medio ambiente, se encuentran en el suelo y las aguas residuales, y en la flora entérica comensal del tracto gastrointestinal humano. En las últimas décadas, los *Enterobacter* spp. han adquirido importancia clínica y han emergido como patógenos nosocomiales. El Sistema de Vigilancia Nosocomial Nacional informó un reporte de bacteremia de 1976 a 1989 en los Estados Unidos y la Seguridad Nacional de la Salud Network (2008) informó que *Enterobacter* Spp. representan aproximadamente el 5% de los casos de bacteremia. Se encuentran entre los diez patógenos comúnmente involucrados en infecciones nosocomiales, teniendo mayor incidencia en unidades de cuidados intensivos. Actualmente, se han asignado a seis especies: *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter asburiae*, *Enterobacter hormaechei*, *Enterobacter kobei*, *Enterobacter ludwigii* y *Enterobacter nimipressuralis*, siendo *Enterobacter cloacae*, como un patógeno problemático para las instituciones de salud²⁵.

Enterobacter cloacae representa hasta un 5% de la sepsis adquirida en el hospital, el 5% de las neumonías, 4% de las infecciones de vías urinarias nosocomiales y 10% de las peritonitis posquirúrgicas. Su significado clínico, especialmente en los últimos 15 años, ha sido reportado en muchas publicaciones, demostrando su notable capacidad para adquirir mecanismos de resistencia y hacer de ellos algunos de los más microorganismos preocupantes. La última revisión de *Enterobacter* spp. fue escrito en 1997 por Sanders y Sanders, y desde entonces, ha habido muchos cambios en la taxonomía de este género en la que la especie del complejo *Enterobacter cloacae*, debido a sus características, han surgido como patógenos. Además, también ha habido evolución de los métodos de diagnóstico clínico y en la vigilancia nosocomial de estas especies que hoy utilizan nuevos métodos moleculares²⁵.

Enterobacter cloacae es un microorganismo ubicuo en la naturaleza que forma parte de la flora intestinal en humanos, y en los últimos años se ha convertido en un importante patógeno asociado a infecciones de origen nosocomial, principalmente bacteriemia, infección respiratoria, del tracto urinario y abdominal. La colonización de distintos dispositivos de uso hospitalario, favorecida por su capacidad de formar

biopelículas, constituye un factor de especial relevancia en su relación con brotes, sobre todo en unidades de cuidados intensivos (UCI) neonatales. La resistencia natural de este microorganismo debido a la presencia de AmpC cromosómica, así como la capacidad de adquirir beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs) plasmídicas, constituye un problema añadido en el manejo terapéutico. La producción de BLEE en *Enterobacter cloacae* es menos prevalente que en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, así como su asociación a brotes. Las enzimas del tipo CTX-M, actualmente predominantes en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, también han sido descritas en *Enterobacter cloacae*. En concreto, CTX-M-9 se encuentra entre las BLEEs más frecuentes en España, con CTX-M-14, CTX-M-15 y SHV-12²⁵.

Características.

Mecanismos de Patogenicidad

El complejo de *Enterobacter cloacae* tienen como características principales: ser catalasa-positivas, oxidasa y ADNasa-negativa, fermentativa y no pigmentado. Las cepas poseen como factores de virulencia a enterotoxinas, alfa hemolisina y las citotoxinas formadoras de poros activadas con tiol similares a la toxina II tipo Shiga, que requieren tratamiento con 2-mercaptoetanol. En varias bacterias gramnegativas, el sistema de secreción tipo III (TTSS) ha demostrado ser un importante factor que desempeña un papel crucial en las interacciones huésped-patógeno. Este proceso promueve la propagación y destrucción en tejidos, y, como consecuencia, enfermedad invasiva o infección sistémica. Estos mecanismos pueden ser factores que contribuyen al desarrollo de la enfermedad. Por último, algunos estudios han encontrado que la formación de biopelícula y la colonización de superficies inertes en *Enterobacteriaceae* se deben a una clase de proteína extracelular de fibras, definidas como "curvas fimbrias", que median la unión a una variedad de proteínas huésped y también median la adhesión de la célula huésped y la invasión²⁵.

Especies del complejo *Enterobacter cloacae*

Enterobacter cloacae fue descrito por primera vez en 1890 por Jordania como '*Bacillus cloacae*', y luego se sometió a muchos cambios en su taxonomía, convirtiéndose en *Enterobacter cloacae* en 1960 (Hormaeche y Edwards), por el cual todavía se conoce hoy. *Enterobacter cloacae* esta presente en el medio terrestre y los ambientes acuáticos (agua, alcantarillado, suelo y comida). Estas

cepas se producen como comensales en la microflora de los tractos intestinales de los seres humanos y los animales y desempeñan un papel importante como patógenos en plantas e insectos. *Enterobacter cloacae* es también un importante patógeno nosocomial responsable de bacteriemia, infecciones del tracto respiratorio inferior, urinario, intraabdominales, así como endocarditis, artritis séptica, osteomielitis e infecciones de la piel y de los tejidos blandos²⁵.

Enterobacter cloacae tiende a contaminar diversos dispositivos médicos intravenosos y otros dispositivos hospitalarios. También se han asociado brotes nosocomiales con la colonización de ciertos equipos quirúrgicos y soluciones operativas de limpieza. Otro reservorio potencial para bacteriemia nosocomial es la solución de heparina utilizada para irrigar dispositivos intravasculares continuamente. Este fluido había sido implicado como un reservorio para los brotes de la bacteriemia. Muchos brotes de un solo clon, probablemente causada por transmisión cruzada en los trabajadores de la salud han sido descritos, sugiriendo que los pacientes hospitalizados también pueden actuar como un reservorio. Las cepas de las especies de *Enterobacter cloacae* son ATCC 49162 y 13047. Esta última cepa es la primera secuencia completa del genoma de *Enterobacter cloacae*. El substrato completo de *Enterobacter cloacae* ATCC 13047 contiene un único cromosoma circular de 5 314 588 pb y dos plásmidos circulares, pECL_A y pECL_B²⁵.

Resistencia a antibióticos de *Enterobacter Cloacae*.

La mayoría de los aislamientos del complejo *Enterobacter cloacae* son susceptibles a fluoroquinolonas, trimetoprim / sulfametoxazol, cloranfenicol, aminoglucósidos, tetraciclinas, piperacilina-tazobactam y carbapenémicos. Mientras que son intrínsecamente resistentes a ampicilina, amoxicilina, cefalosporinas de primera generación y cefoxitina²⁵.

La producción de β -lactamasa es un importante mecanismo responsable de resistencia a β -lactamasa en la mayoría de estas especies. Este grupo fenotípico de enzimas es un grupo heterogéneo mezcla de β -lactamasa pertenecientes a las cuatro clases moleculares de Ambler: clase A (penicilinasas), clase B (metaloenzimas), clase C (cefalosporinasas) y clase D (oxacilinasas). Todas las clases de beta-lactamasas se encuentran en *Enterobacter cloacae* y, en menor medida, en *Enterobacter hormaechei* y *Enterobacter asburiae*²⁵.

Estos microorganismos son capaces de sobreproducir AmpC β -lactamasas por delección de un gen cromosómico, o mediante la adquisición de un plásmido transferible llamados como AmpC mediada por plásmido. El plásmido AmpC mediado se distinguen de las cepas cromosómicas porque, con sólo unas pocas excepciones no son inducibles. El plásmido mediado por el plásmido AmpC es una enzima que es cada vez más frecuente entre aislamientos clínicos y confiere resistencia a cefalosporinas de tercera generación²⁵.

Las cefalosporinas de cuarta generación tienen una actividad razonable contra cepas despresionadas, pero si son β -lactamasas de espectro extendido (ESBL), las cuales se vuelven resistentes a esta clase de antibióticos. ESBL y AmpC cefalosporinasas que pueden hidrolizar cefalosporinas de tercera generación tales como cefotaxima o ceftazidima, las cuales confieren más resistencia a cepas de *Enterobacter cloacae* aisladas en pacientes que recibieron estos antibióticos. Las BLEE son de clase molecular A, en la clasificación del esquema de Ambler. Son β -lactamasas capaces de hidrolizar las cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación y aztreonam (pero no cefamicinas o carbapenémicos), y son inhibidos por inhibidores de la β -lactamasa tales como ácido clavulánico. Además, estudios recientes sugieren la prevalencia de la producción de BLEE en estas especies, limitando así la elección de agentes antimicrobianos capaces de tratar infecciones invasivas²⁵.

Enterobacter cloacae puede expresar ESBLs que no están relacionadas con el tipo TEM o SHV, CTL-M y VEB tipo ESBL siendo predominantemente encontrados en Vietnam y Tailandia. Otro factor importante de ESBLs es que están típicamente mediadas por plásmidos, en lugar de β -lactamasas mediadas por cromosomas, siendo de gran preocupación dada su fácil propagación²⁵.

El complejo *Enterobacter cloacae* produce también β -lactamasas con actividad carbapenemasa que tienen un alcance más amplio y pueden agruparse como carbamidasa de serina (Clases A y D) o MBL (clase B). Actualmente existen *Enterobacter cloacae* productoras de carbapenemasa. Relativamente son raros, pero hay preocupaciones por su aparición y propagación. Las carbapenemasas de clase A aparecieron esporádicamente en aislados clínicos desde su primer descubrimiento hace más de 20 años. Tienen la capacidad de hidrolizar una amplia

variedad de β -lactamasa, incluyendo carbapenemicos, y suelen ser inhibidos por clavulanato y tazobactam. Ellos pueden codificarse con cromosomas, tales como NMC-A, PYME, SFC-1 y BIC-1, codificado por plásmido NMC-A (no carbapenemasa) siendo detectado por primera vez en 1990 en París (Francia), apareciendo en Argentina en 2000 y en los Estados Unidos en 2003²⁵.

Con respecto a otra clase de antibióticos, los aminoglucósidos, el principal mecanismo de resistencia de las Enterobacteriaceae suele ser atribuible a la modificación de aminoglucósidos enzimas que a menudo están codificadas por plásmidos, pero también se asocian con elementos de intercambio de plásmidos y diseminación de transposones, facilitar la rápida adquisición de resistencia a fenotipos. Estas enzimas están asignadas a tres grupos: acetiltransferasas (acetilación de un grupo amino / AAC), fosfotransferasas (fosforilación de un grupo hidroxilo / APH) y adenililtransferasas (adenilación de un grupo hidroxilo AAD o ANT). Entre estos, el aminoglucósido AAC (6')-Ib es la causa más común de resistencia a la amikacina entre los miembros de la familia Enterobacteriaceae²⁵.

Una alternativa válida a los carbapenemicos y las fluoroquinolonas es la tigeciclina, especialmente contra aislados clínicos que muestran fenotipos multidrogosresistentes (MDR). La tigeciclina, una nueva gliciliciclina de amplio espectro antibiótico derivado de minociclina, tiene la capacidad de evadir mecanismos comunes de resistencia a tetraciclinas expresada en Gram-negativas y bacterias Gram-positivas²⁵.

Perspectiva futura

Las infecciones por *Enterobacter cloacae*, es importante identificarlas correctamente, ya que el registro podría subestimar las infecciones causadas por estos microorganismos. La mayoría de los laboratorios clínicos identifican rutinariamente *Enterobacter* spp. por métodos fenotípicos que emplean comercialmente. De las otras especies de este género, las pruebas bioquímicas o métodos moleculares tales como 16S rRNA, rpoB y hsp60 como secuencia de genes debería ser usado. Hay alto riesgo de fracaso de antibióticos en el tratamiento de estas infecciones sostenidas por estos microorganismos. Podría existir entre los pacientes tratados con carbapenemico debido a que estas especies podrían ser productores de VIM²⁵.

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella pneumoniae es un bacilo gramnegativo, con forma de bastón, inmóvil, fermentador de lactosa, que posee un metabolismo aerobio y que en su inmensa mayoría produce colonias mucoides en placas debido a la producción de una cápsula de polisacárido abundante. Existen determinados factores de virulencia que contribuyen a la patogénesis de la infección por *Klebsiella pneumoniae*; entre ellos se encuentran: el serotipo capsular (los serotipos K1 y K2 son generalmente más virulentos que los no-K1/K2 en términos de letalidad), los lipopolisacáridos, los sideróforos, las fimbrias y los plásmidos⁷.

El género *Klebsiella* es ubicuo en la naturaleza y, además de colonizar las mucosas de ciertos mamíferos, puede encontrarse en el suelo, el agua o las plantas. En el ser humano puede colonizar la nasofaringe (1-6%) y, sobre todo, el aparato gastrointestinal (5-38%). La frecuencia de colonización se incrementa considerablemente en los pacientes hospitalizados, de los que se recupera en el 77% en las heces y hasta el 42% en las manos. Aunque *Klebsiella* puede contaminar superficies o equipos y dispositivos médicos, el principal reservorio es, sin duda, el aparato digestivo de los pacientes⁷.

Las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* habitualmente son nosocomiales y afectan principalmente a pacientes inmunodeprimidos o con algún tipo de enfermedad subyacente. Se cree que la forma predominante de adquisición es el contacto entre personas. La proporción de aislamientos resistentes a múltiples antimicrobianos, incluidos aquellos que producen betalactamasas de espectro extendido (BLEE), ha aumentado de forma ininterrumpida, de modo que casi todos los aislamientos nosocomiales, y muchos de los adquiridos en la comunidad, son ahora resistentes a varias clases importantes de antimicrobianos⁷.

Klebsiella pneumoniae (CRKP), con resistencia codificada por blaKPC, presenta un desafío importante para los médicos. Además, la aparición de la superenzima de *Klebsiella pneumoniae* conocida como NDM-1 codificada por blaNDM-1, tiene la mayor proporción de cepas aisladas resistentes a carbapenémicos y pueden suponer una amenaza para otros antibióticos tales como β -lactámicos, aminoglucosidos y fluoroquinolonas³¹.

Manifestaciones clínicas

Los síndromes clínicos más comunes son neumonía, infecciones del tracto urinario (ITU), infección abdominal, infección de lecho y herida quirúrgica, infecciones de tejidos blandos y bacteriemia posterior⁷.

Neumonía

Sólo una pequeña parte de las neumonías adquiridas en la comunidad se debe a *Klebsiella pneumoniae*. Esta infección se da fundamentalmente en hospedadores con enfermedades subyacentes, como alcohólicos, diabéticos e individuos con neumopatías crónicas. La frecuencia de infección pulmonar en pacientes hospitalizados es mayor por las altas tasas de colonización bucofaríngea. Un factor de riesgo importante es la ventilación mecánica⁷.

La neumonía causada por *Klebsiella pneumoniae* se ha descrito clásicamente por tener características distintivas particulares que garantizan el epónimo de “enfermedad de Friedländer”. Estas características clásicas son: su gravedad, su frecuencia en alcohólicos, su propensión a afectar a los lóbulos superiores, la producción de esputo en “jalea de grosella” como resultado de hemoptisis, el “signo de la cisura abombada” en la radiografía, consecuencia de la consolidación lobular edematosa y su tendencia a formar abscesos. A pesar de estas características, la neumonía provocada por *Klebsiella pneumoniae* no puede distinguirse desde el punto de vista clínico de las causadas por otros microorganismos⁷.

Infecciones del tracto urinario

La incidencia de infecciones del tracto urinario (ITU) por *Klebsiella pneumoniae* en adultos sanos es de sólo 1-2%. Sin embargo, esta incidencia se eleva a 5-17% en las Infecciones del tracto urinario complicadas, como las que se presentan en portadores de sonda vesical⁷.

Infecciones abdominales

La gama de infecciones abdominales que produce *Klebsiella* es similar a la provocada por *Escherichia coli*, pero la frecuencia de aislamiento de aquélla es menor⁷.

Bacteriemia

Las infecciones por *Klebsiella* en cualquier localización pueden provocar bacteriemia. Las infecciones de las vías urinarias, del aparato respiratorio y del abdomen producen, cada una de ellas, entre un 15 y un 30% de las bacteriemias por *Klebsiella*. Otra fuente importante es la infección relacionada con dispositivos intravasculares (5-15%). El resto se explica por infecciones quirúrgicas y otras diversas. *Klebsiella* es una de las causas de sepsis del recién nacido y de bacteriemia con neutropenia febril. Como los bacilos gramnegativos, en general, es raro que *Klebsiella* cause endocarditis o infección intravascular⁷.

Diagnóstico

Suele crecer en medios nutritivos, como agar sangre, y selectivos, como agar McConkey. Se recupera de muestras extraintestinales siguiendo los procedimientos habituales de obtención de hemocultivos y siembra de muestras de orina, respiratorias, heridas y otros lugares donde potencialmente podría ser responsable de un proceso infeccioso. La identificación de las enterobacterias oportunistas se efectúa convencionalmente mediante pruebas bioquímicas⁷.

Tratamiento

El tratamiento actual es problemático, ya que estas especies cada vez son más resistentes a muchos de los antibióticos usados de forma más habitual⁸. Aunque un gran número de cepas continúan siendo sensibles a los aminoglucósidos, la aparición de cepas de *Klebsiella* productoras de BLEE ha hecho que cada vez sea más corriente el desarrollo de resistencias de esta bacteria, no sólo a las cefalosporinas de primera y segunda generación, sino incluso a cefalosporinas de tercera generación. Un buen número de cepas son capaces también de mostrar resistencia a quinolonas. Las combinaciones de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas conservan en general su actividad frente a la mayoría de las cepas de *Klebsiella*, al igual que los carbapenémicos⁷.

Son intrínsecamente resistentes a ampicilina y ticarcilina. Este grado creciente de resistencia está mediado fundamentalmente por plásmidos transferibles que codifican BLEE. Además, estos plásmidos suelen poseer determinantes ligados de resistencia a aminoglucósidos, tetraciclinas y trimetoprim- sulfametoxazol (TMP-SMX). En determinados hospitales o zonas geográficas, la prevalencia de cepas

clínicas que contienen BLEE es mucho mayor. Asimismo, cada vez se describen con mayor frecuencia combinaciones de resistencia a betalactámicos inhibidores de betalactamasa y de cefalosporinas de segunda generación independientes de plásmidos con BLEE. Hasta un 50% de las cepas productoras de BLEE muestran resistencia agregada a las fluoroquinolonas. En este momento, la resistencia a quinolonas, cefamicinas, cefalosporinas de cuarta generación y amikacina suele estar por debajo del 10% pero probablemente aumentará. Los carbapenémicos siguen siendo la clase de antibióticos más activa contra *Klebsiella*⁷.

Escherichia coli.

Escherichia coli (*E. coli*) es uno de los gérmenes implicados con más frecuencia en infecciones en los seres humanos. Es la especie coliforme aerobia predominante en el colon sano. Puede dar lugar a infecciones entéricas, urinarias, de líquido cefalorraquídeo (LCR), tejido pulmonar o torrente sanguíneo³⁷.

En humanos, el principal reservorio de *Escherichia coli* con BLEE es el tracto digestivo, y su transmisión se facilita por el contacto a través de las manos, habiéndose descrito transmisión plasmídica y bacteriana de estas enzimas entre personas en contacto estrecho. Como factores de riesgo para la bacteremia por *Escherichia coli* BLEE se encuentran la adquisición nosocomial, el sondaje urinario y la terapia previa con betalactámicos. Los factores de riesgo cambian cuando hablamos de infecciones adquiridas en la comunidad, siendo estos el tratamiento antibiótico previo, la hospitalización reciente, cirugía y género masculino. Entre los principales factores asociados a mortalidad están en relación con la gravedad clínica inicial (choque al diagnóstico) y el tratamiento empírico inadecuado. Otros factores pronósticos fueron la presencia de neumonía, cirrosis hepática, infección intraabdominal, tumor sólido y neutropenia. El aislamiento de una cepa resistente no es un factor de riesgo independiente para la mortalidad³⁷.

Epidemiología.

En la mayor parte de Europa la prevalencia de *Escherichia coli* con BLEE está entre el 1-5%. En Rumanía donde han bajado un escalón de resistencia, la tendencia ha sido al aumento de la frecuencia de cepas resistentes como en Irlanda, Italia y Portugal, donde ya se sitúan en una frecuencia del 10-25%. En Estados Unidos, la situación es distinta observándose una tendencia a la baja en los aislamientos de cepas productoras de *Escherichia coli* BLEE (+). Por todo ello, la prevalencia de los

diferentes tipos de BLEE y su distribución no es un asunto estático, sino que se ha observado una expansión territorial de las distintas cepas, cambios del ámbito clínico en el que se aíslan, así como surgimiento de cepas que co-expresan varios tipos de BLEE. En cuanto a los focos más frecuentemente identificados, en los casos de bacteriemia por *Escherichia coli* con BLEE son el urinario y el biliar, mientras que en muchos de los casos no se consigue identificar un foco infeccioso determinado³⁷.

Factores de riesgo para bacteriemia

En cuanto a los factores de riesgo asociados a la adquisición de infecciones por cepas productoras de BLEE, son múltiples y difieren según los estudios. Se podría explicar por el uso empírico de antibióticos de amplio espectro que con frecuencia se emplean más en pacientes gravemente enfermos y que favorecería la selección de cepas resistentes. Ortega et al. apunta como factores predictivos para el aislamiento de *Escherichia coli* con BLEE la adquisición nosocomial, el sondaje urinario y la terapia previa con betalactámicos. Los factores de riesgo cambian cuando hablamos de infecciones adquiridas en la comunidad: ya que se identifica como tales el tratamiento antibiótico previo, la hospitalización reciente, cirugía y género masculino. En el último estudio multicéntrico realizado en España sobre bacteriemias por *Escherichia coli* con BLEE adquiridas en la comunidad, encuentran como factores de riesgo en el análisis multivariante: la adquisición relacionada con cuidados sanitarios extrahospitalarios, el sondaje urinario y el tratamiento antibiótico previo, particularmente con fluoroquinolonas³⁷.

Factores pronósticos para bacteriemia

Los principales factores asociados a mortalidad están en relación con la gravedad clínica inicial (choque al diagnóstico) y el tratamiento empírico inadecuado. Otros factores pronósticos fueron la presencia de neumonía, cirrosis hepática, infección intraabdominal, tumor sólido y neutropenia. El aislamiento de una cepa resistente no fue un factor de riesgo independiente para la mortalidad³⁷.

Tratamiento.

Las opciones de tratamiento en las infecciones causadas por microorganismos gramnegativos productores de BLEE son limitadas, ya que presentan resistencia a cefalosporinas (incluidas tercera y cuarta generación excepto cefamicinas), penicilinas de amplio espectro y aztreonam, y además con frecuencia, los plásmidos

que codifican esta resistencia portan genes de resistencia a otros antibióticos, y el fenómeno de resistencia cruzada es muy frecuente³⁷.

Cefamicinas: aunque por definición no son hidrolizadas por el mecanismo de las BLEE, su utilidad es limitada debido al frecuente desarrollo de resistencia por pérdida de expresión de las porinas a través de las cuales entra el antibiótico³⁷.

Carbapenemes: hoy por hoy el tratamiento de elección de las infecciones graves por bacterias gramnegativas productoras de BLEE son los carbapenemes. Sus moléculas son altamente estables a la hidrólisis por betalactamasas y parecen ser los únicos capaces de mantener la actividad bactericida durante veinticuatro horas frente a altos inóculos de cepas productoras de BLEE. Por todo lo anterior sería una buena opción para el tratamiento de los pacientes con infecciones comunitarias con sospecha de ser causadas por estas bacterias productoras de BLEE y en las que no existen factores de riesgo para infección por *Pseudomona aeruginosa*. No obstante debemos ser cautelosos con el empleo de los carbapenemes, ya que se han descrito fenómenos de resistencia por carbapenemasas mediadas por plásmidos, metalo-betalactamasas y proteasas de espectro extendido y aunque de momento son infrecuentes, su evolución es impredecible. También es posible la resistencia debida a alteraciones en las porinas y su uso indiscriminado puede inducir la aparición de cepas de bacilos gramnegativos no fermentadores multirresistentes³⁷.

Piperacilina-tazobactam: en el estudio SENTRY, el 80% de *Enterobacter* spp. resistentes a ceftazidima eran resistentes a piperacilina/tazobactam. Una sobreproducción de β -lactamasa in vivo puede superar la capacidad inactivadora del inhibidor. Además su sensibilidad al efecto inóculo, si bien menor que la de las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, es mayor que en el caso de los carbapenemes. De modo que, los datos de los que se dispone actualmente no permiten hacer recomendaciones claras sobre el uso de este antibiótico y se necesitarían estudios prospectivos más amplios³⁷.

Amoxicilina-clavulánico: podría ser una opción para el tratamiento de las infecciones urinarias por *Escherichia coli* productora de BLEE siempre y cuando se trate de un aislado sensible, ya que no es infrecuente la resistencia a esta

combinación por producción simultánea de otras betalactamasas, alteraciones de permeabilidad o, en menor medida, la hiperproducción de la propia BLEE³⁷.

Aminoglucósidos: muestran actividad variable frente a las enterobacterias productoras de BLEE, pero en el caso de *Escherichia coli* se ha visto que la tasa de resistencia a aminoglucósidos es de dos a tres veces mayor que cuando la cepa no produce BLEE. Amikacina parece ser el que muestra una menor tasa de resistencias, pero los datos existentes sugieren que los resultados dependen de que la concentración mínima inhibitoria (CMI) de la cepa en cuestión frente al aminoglucósido sea baja³⁷.

Fluoroquinolonas: su uso tiene gran valor en el tratamiento de infecciones del tracto urinario por las grandes concentraciones que pueden alcanzar en orina, sin embargo, hay estudios que muestran una relación estadísticamente significativa entre el uso previo de fluoroquinolonas y la resistencia por BLEE, lo cual limita las opciones de tratamiento oral de infecciones urinarias en el medio extrahospitalario. No obstante mantienen su indicación en los casos sensibles. Los factores identificados como de riesgo para la resistencia a fluoroquinolonas en *Escherichia coli* con BLEE incluyen uso previo de fluoroquinolonas y aminoglucósidos e ingreso en unidades de cuidados medios³⁷.

Cefepima: la literatura sugiere que la producción de BLEE podría tener su efecto más marcado sobre ceftazidima, por lo que en algunos casos se ha empleado cefepima, una cefalosporina de cuarta generación con mayor estabilidad frente a bacterias productoras de BLEE, respaldada por estudios de sensibilidad *in vitro*. No obstante los estudios que respaldan esta idea son escasos. Se está investigando mediante estudios de letalidad la utilidad de otras combinaciones, como la de cefepima o cefpiroma con sulbactam con la que algunos autores han encontrado un efecto bactericida mantenido a las 24 horas o la de ceftazidima con sulbactam con la que podría existir un efecto inhibidor post- β -lactamasa en cepas productoras de BLEE de mayor duración que el efecto postantibiótico. De cualquier modo, toda esta información debe ser tomada con precaución y no tiene una traducción clínica práctica por el momento³⁷.

Colistina: es activa frente a microorganismos productores de BLEE, no obstante son pocos los estudios publicados respecto a su uso en infecciones por *Escherichia coli*. Podría considerarse como opción en caso de resistencia a carbapenemes³⁷.

Tigeciclina: se ha descrito su papel en casos de infecciones intraabdominales y de tejidos blandos, con el inconveniente de que no aporta cobertura para *Pseudomona aeruginosa* y de que alcanza bajas concentraciones en orina, por lo que no estaría indicado su uso en infecciones del tracto urinario³⁷.

Fosfomicina: al contrario de lo comentado para tigeciclina, ha mostrado buenos resultados in vitro e in vivo frente a infecciones del tracto urinario provocadas por *Escherichia coli* con BLEE³⁷.

Medidas de prevención.

La primera medida para controlar la diseminación de *Escherichia coli* con BLEE es pensar en su existencia y educar a los sanitarios en cuanto a la necesidad de racionalizar el uso de cefalosporinas, especialmente de tercera generación, y de fluoroquinolonas. En cuanto a las medidas de aislamiento en estos casos no hay consenso, ya que con frecuencia el mecanismo de resistencia es la producción de enzimas de tipo CTX-M, que se presentan de forma policlonal y que difícilmente se transmiten paciente a paciente, por lo que aquí de nuevo lo importante sería implementar el uso correcto de antibióticos más que las estrategias de aislamiento³⁷.

Proteus Mirabilis.

Proteus mirabilis, es un miembro de la familia Enterobacteriaceae, las cuales son anaeróbicas facultativas, gram-negativa, ampliamente distribuidos en el agua, el suelo y el intestino humano. Es el agente causal de aproximadamente 3% de todas las infecciones oportunistas nosocomiales, incluyendo infecciones en el oído, los ojos, la nariz, la garganta, la piel, tracto respiratorio, quemaduras y heridas, además de infecciones del tracto urinario (UTI) en el huésped normal, pero también el agente causal de un mayor porcentaje de pacientes con trastornos urinarios complicados. Esto incluye a individuos con anomalías funcionales o anatómicas o crónicas con instrumentación, como los catéteres urinarios permanentes³⁸.

La fuente más común de *Proteus mirabilis* es la contaminación cruzada del tracto urinario con la flora intestinal del huésped. Estos uropatógenos deben ascender a través del tracto urinario y establecer biofilms en el catéter o en las células superficiales urinarias de la vejiga urinaria. La supervivencia en un ambiente áspero, la alteración en las barreras físicas y afección del sistema inmunitario para establecimiento de las infecciones por *Proteus mirabilis*³⁸.

Proteus requiere la unión de adhesinas bacterianas específicas a receptores compatibles en las células uroepiteliales o en los dispositivos permanentes. Los catéteres proporcionan un medio para acceder al tracto urinario y una vez dentro, *Proteus mirabilis* produce varias adhesinas que reconocen y se adhieren a diferentes moléculas receptoras sobre las superficies de las mucosas en el tracto urinario. Varias proteínas conocidas están involucradas en el proceso de adhesión de *Proteus mirabilis* incluyendo a las resistente de manosa, fibromas similares a los proteus (MR / P), adhesina de células uroepiteliales (UCA) y autotransportadores. Las fimbrias similares resistente de manosa / *Proteus-like* (MR / P) son las fimbrias mejor caracterizadas de *Proteus mirabilis*. Estas fimbrias desempeñan un papel en la adherencia del tracto urinario como isogénico mutantes en el gen *mrpA*, que codifica mayores subunidades estructurales de las fimbrias MR / P, son deficientes en su capacidad para colonizar la orina, vejiga, y riñón en comparación con el tipo de cepa salvaje³⁸.

MOTILIDAD

Después de la adhesión inicial al tracto uroepitelial, *Proteus mirabilis* para poder moverse en el tracto urinario superior, necesitan diferenciarse en células swarmer. El enjambre permite a *Proteus mirabilis* migrar a través de las superficies del catéter para tener acceso al tracto urinario y que las células swarmer han detectado biofilms. Estos tipos de células son morfológicamente y bioquímicamente diferentes de la morfología típica observado para las células vegetativas Enterobacteriaceae. Los enjambres son células multinucleadas, alargadas, 60 - 80 µm en longitud, con miles de flagelos que propulsan la bacteria hacia adelante con una motilidad suave. Aunque el papel de las células de enjambre durante las UTIs no se entiende completamente, se cree que estas células sirven para distribuir *Proteus mirabilis* desde el sitio inicial de entrada (es decir, catéteres) hasta el tracto urinario. Durante la adherencia, *Proteus mirabilis* expresa altos niveles del operón *mrp* mientras que los niveles de genes flagelares son disminuidos³⁸.

Formacion cristalina de biofilm

Una vez que *Proteus mirabilis* se ha unido a la superficie de la orina o un dispositivo de permanencia (catéter), estos organismos comienzan a establecer biofilms cristalinos. La formación de estas estructuras es fundamental para la supervivencia y persistencia de biofilms que protegen a los uropatógenos de la respuesta inmunitaria y del tratamiento con antibióticos³⁸.

Toxinas

Proteus mirabilis produce la hemolisina HmpA, codificada por el gen HMPA, que es un importante contribuyente a la citotoxicidad del epitelio tubular proximal renal. Esta hemolisina requiere la proteína de membrana externa HmpB, codificada por la HMPB gen, para la secreción y la actividad. *Proteus mirabilis* produce un complejo citoplasmático con la urea inducida de manera multimérica, que hidroliza la urea a amoníaco y dióxido de carbono³⁸.

Diagnostico.

Proteus mirabilis debido a las características de su motilidad y la inhabilidad para metabolizar la lactosa, se puede esperar su crecimiento en el medio agar Mc Conkey³⁸.

Tratamiento.

Proteus mirabilis es generalmente susceptible a muchos antibioticos como tetraciclinas, aunque el 10-20% de las cepas de *Proteus mirabilis* son resisistentes a las cefalosporinas y ampicilinas de primera generaci3n³⁸.

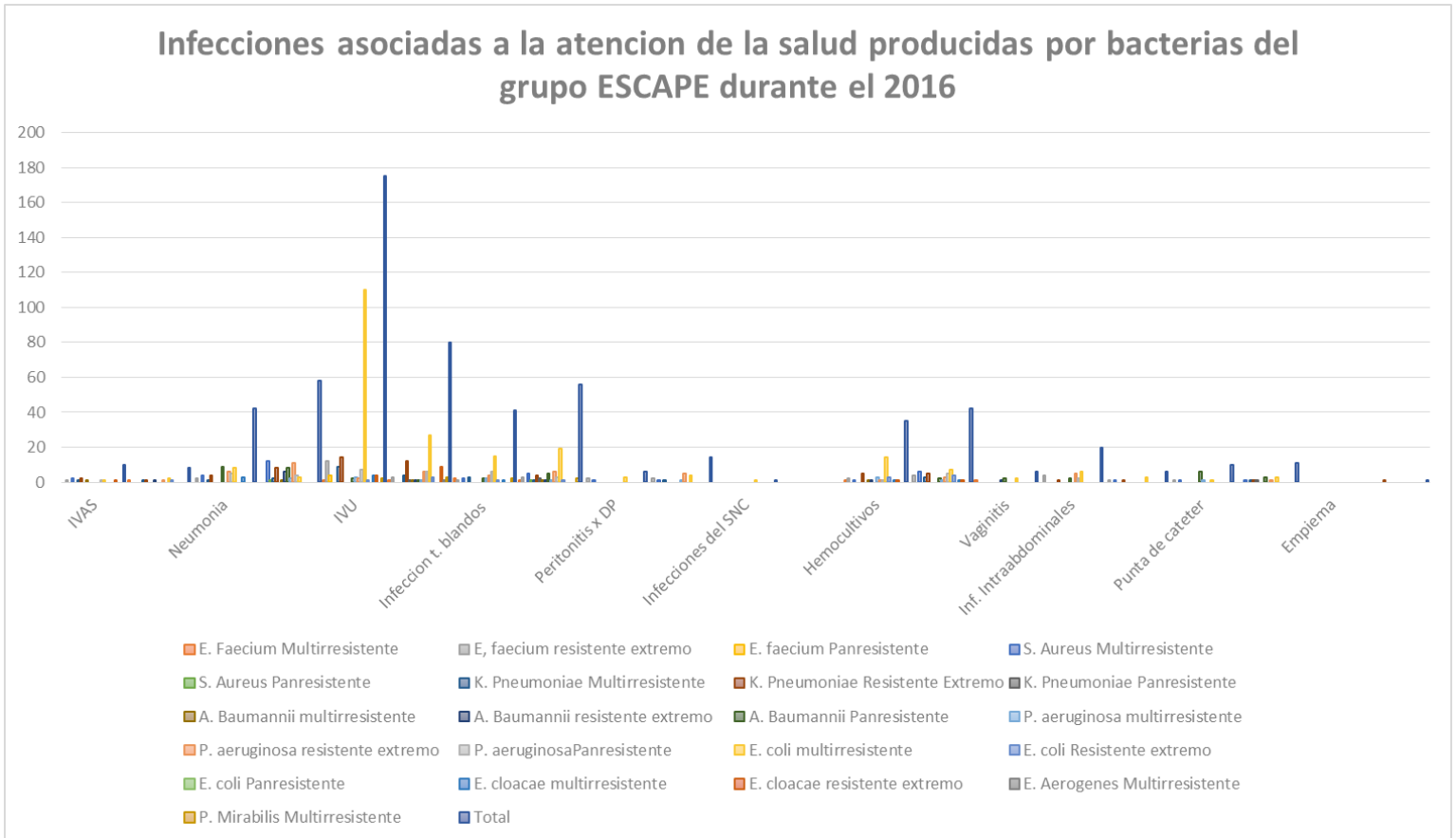
12. Resultados.

- Durante el año 2016 se aislaron un total de 622 bacterias del grupo ESCAPE en 566 cultivos, en el Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutierrez del ISSSTE, en un total de 264 pacientes, de los cuales 152 fueron mujeres y 112 hombres, siendo la bacteria mas frecuentemente aislada Escherichia coli con patrón de resistencia antimicrobiana de tipo multirresistencia y la que menos se aislo fue Acitenobacter Baumannii con patrón de resistencia antimicrobiana de tipo resistente extremo.
- La infección asociada a la atención de la salud producida por bacterias del grupo ESCAPE durante el 2016 fue en primer lugar la infección de vías urinarias, seguida por la neumonía y siendo la menos frecuente las infecciones del sistema nervioso central y los empiemas.
- El mes del año en donde se lograron aislar el mayor numero de bacterias ESCAPE fue durante el mes de octubre, con un total de 76 bacterias, seguido en segundo lugar por el mes de junio con un total de 67 bacterias y el mes en donde encontramos el menor numero de bacterias del grupo ESCAPE fue en septiembre, con un total de 35 bacterias ESCAPE aisladas.
- El grupo de edad en donde mas observamos infecciones asociadas a la atención de la salud por bacterias del grupo ESCAPE fue el comprendido entre los 56 a 60 años de edad, seguido por el grupo de 51 a 55 años y en donde no se encontró ninguna bacteria ESCAPE fue en el grupo de los 18 a 25 años al igual que de los 26 a 30 años.
- El servicio de hospitalización en donde mas se reportaron infecciones asociadas a la atención de la salud fue medicina interna, con un total de 439, seguido por terapia intensiva, encontrándose un total de 94 bacterias

ESCAPE y en donde no se encontraron infecciones asociadas a la atención de la salud por bacterias del grupo ESCAPE fue el en el servicio de ginecología y obstetricia.

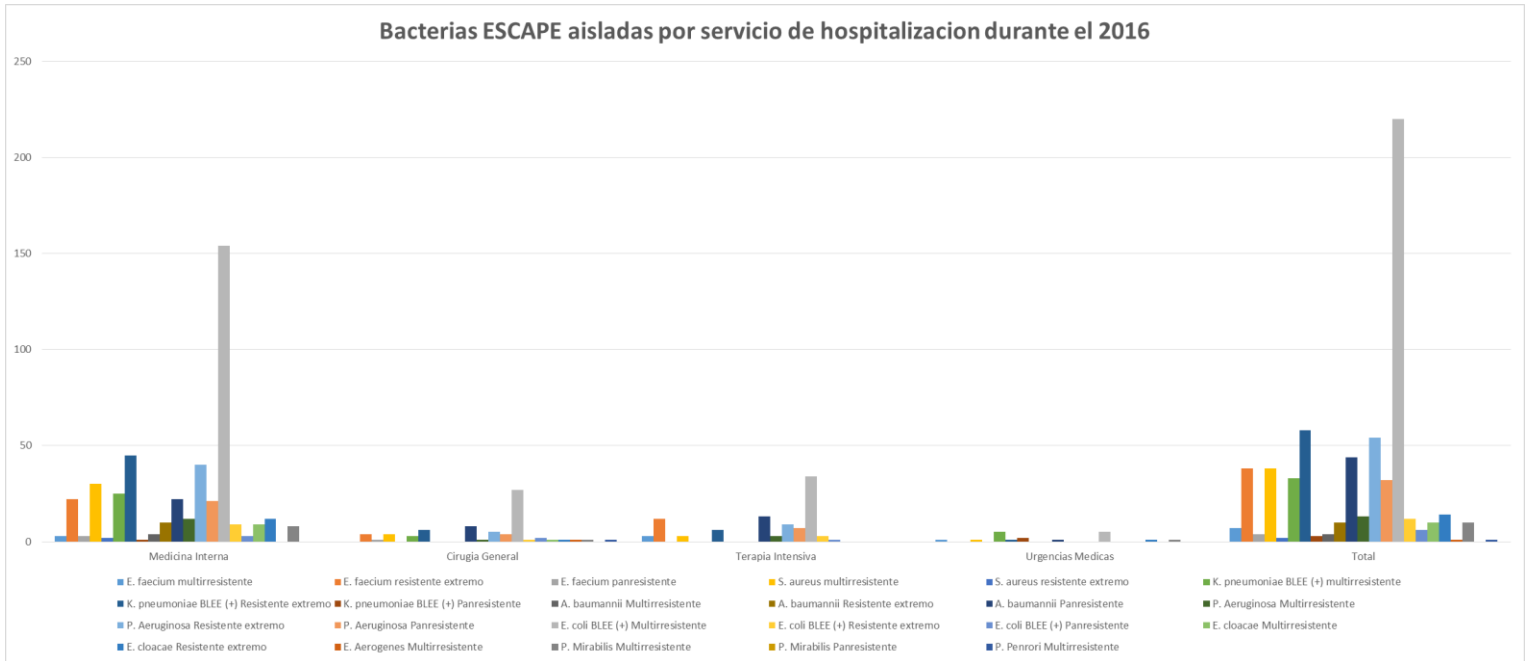
- El grupo de antimicrobianos con mayor resistencia (panresistencia) en las bacterias ESCAPE encontrado fueron las sulfonamidas y las penicilinas, mientras tanto antibióticos como aminoglicosidos, vancomicina, carbapenemicos y tigeciclinas mostraron una resistencia intermedia, predominando bacterias con patrón de resistencia multirresistente, mientras que el linezolid fue el que mostro menos resistencia bacteriana.

Grafica 1 Bacterias del grupo ESCAPE identificadas en infecciones asociadas a la atención de la salud en pacientes hospitalizados durante el 2016



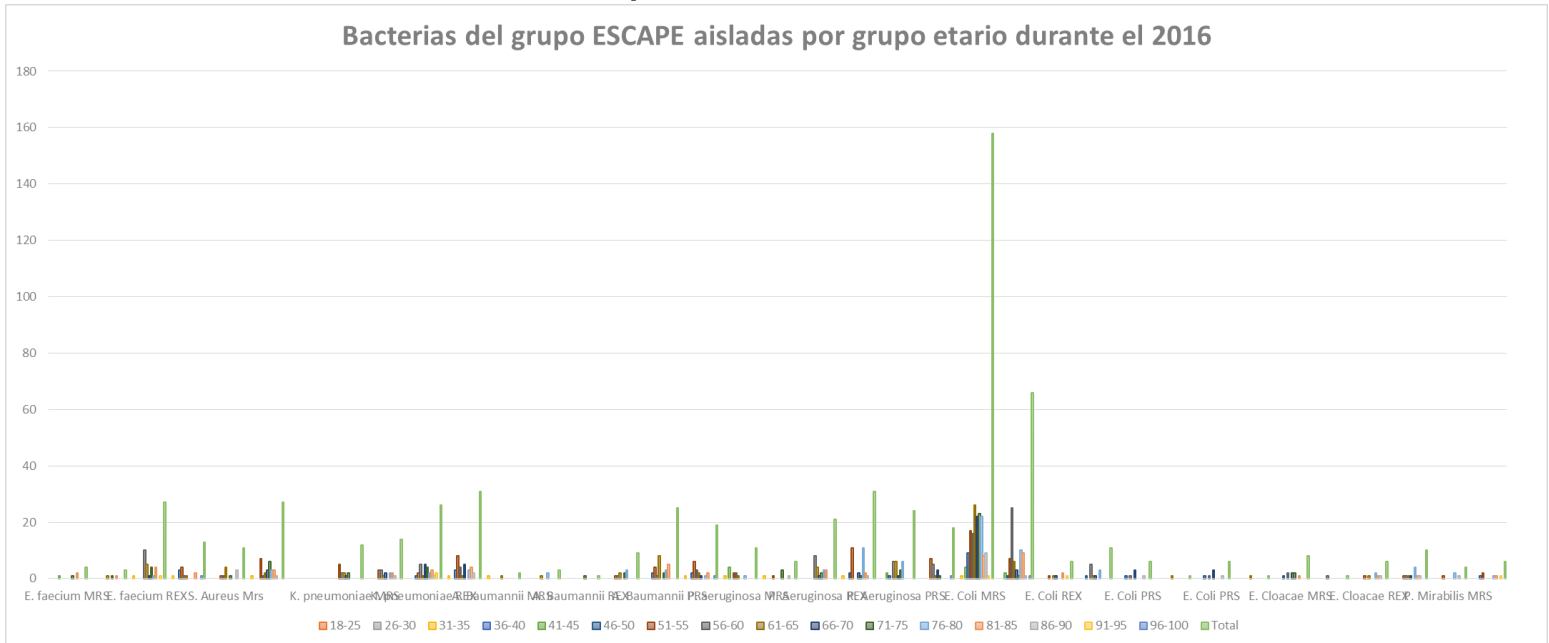
En esta grafica observamos que la principal infección asociada a la atención de la salud vista durante el 2016 fue la infección de vías urinarias con un total de 240 casos, seguida por la neumonía con 76 casos y las menos frecuentes el empiema y las infecciones del sistema nervioso central. Así mismo, el grupo etario mas afectado por este tipo de infecciones fue el de 56 a los 60 años de edad, seguido por el de 51 a 55 años de edad y sin lograrse aislar agente etiológico en el grupo etario comprendido entre los 18 a 25 años y de los 26 a los 30 años.

Grafica 2 Bacterias del grupo ESCAPE aisladas por servicio de hospitalización durante el 2016 en el Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutierrez



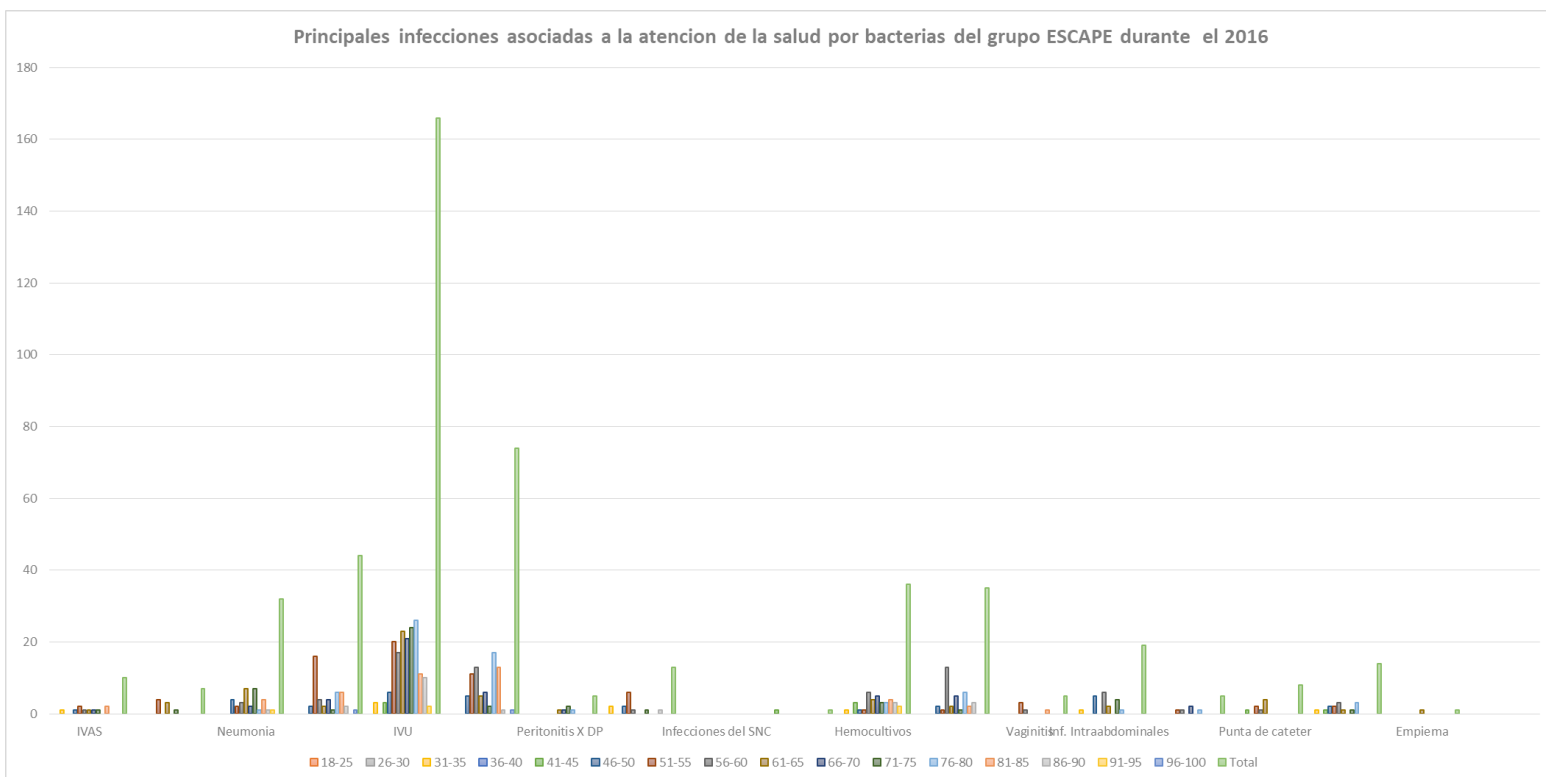
Durante el 2016, en el servicio de medicina interna fue en donde se aislaron el mayor numero de bacterias del grupo ESCAPE, predominando en primer lugar Escherichia coli multirresistente con 154 aislamientos, en segundo lugar Klebsiella pneumoniae resistente extremo con 45 aislamientos y en tercer lugar Pseudomona Aeruginosa resistente extremo. Terapia intensiva ocupo el segundo lugar en donde se encontraron el mayor numero de infecciones asociadas a la atención de la salud, observándose en primer lugar Enterococcus faecium resistente extremo y con menor frecuencia Escherichia coli panresistente. El servicio de hospitalizacion en donde se identificaron el menor numero de bacterias ESCAPE fue en urgencias medicas, encontrándose con mayor frecuencia Klebsiella pneumoniae multirresistente y Escherichia coli multirresistente, mientras tanto en donde no se lograron encontrar bacterias ESCAPE fue en el servicio de ginecología y obstetricia.

Grafica 3 Bacterias del grupo ESCAPE aisladas por grupo etario y edad durante el 2016 en el Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutierrez



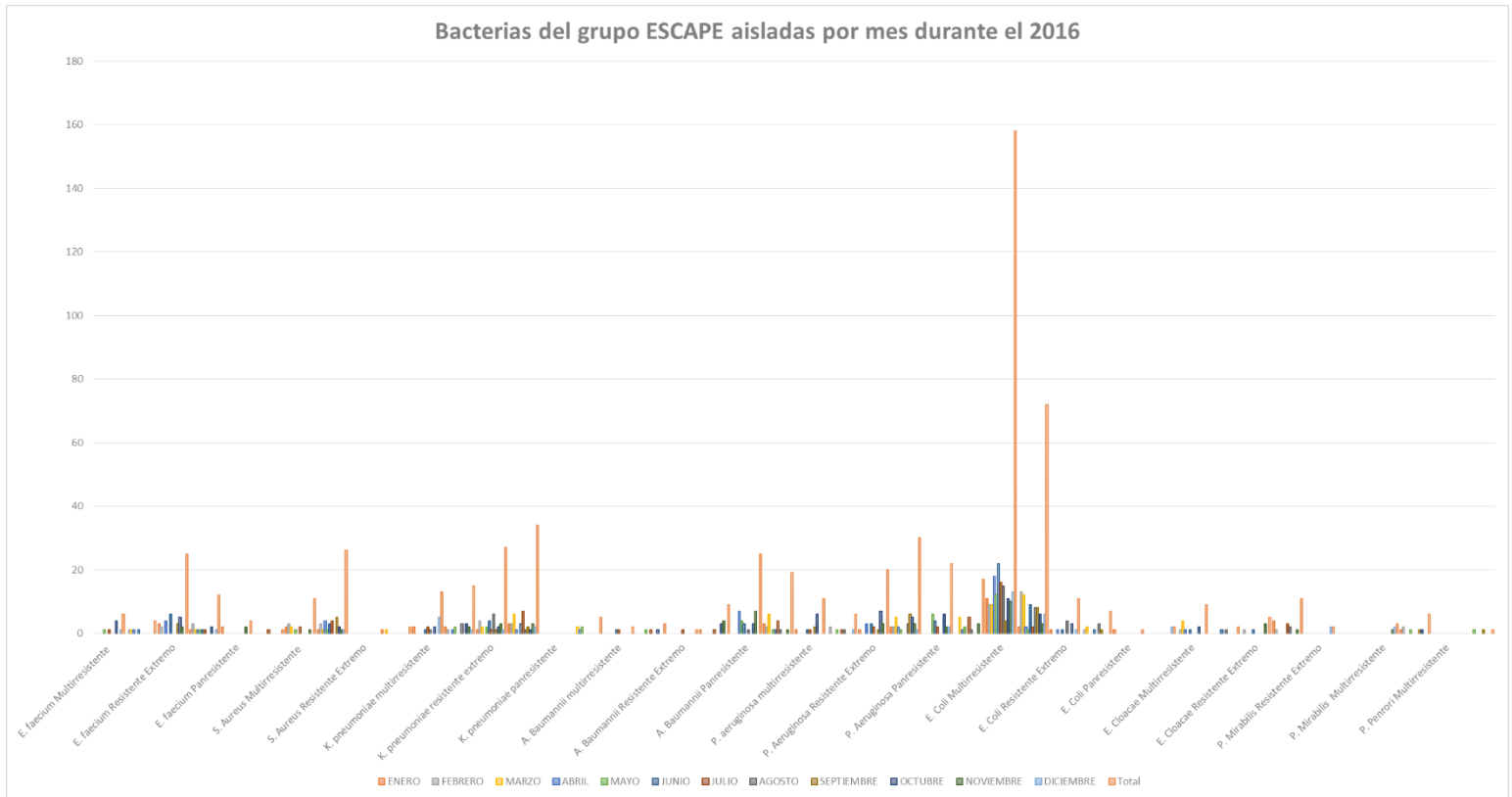
En esta grafica, se observa que la bacteria ESCAPE que mas se aislo fue Escherichia coli multirresistente, con 224, el segundo lugar lo ocupo Klebsiella pneumoniae resistente extremo con 57 aislamientos y en tercer lugar se encontró a Pseudomona aeruginosa resistente extremo con 52 aislamientos, mientras que la bacteria ESCAPE que menos encontramos fue Acitenobacter baumannii panresistente. Asi mismo el grupo etario en donde mas se encontraron bacterias ESCAPE fue el de los 56 a 60 años y el grupo etario de 96 a 100 años, el que menos reporto infecciones asociadas a la atención de la salud y en donde no se aislaron fue el de 18 a 25 y 26 a 30 años de edad.

Grafica 4: Bacterias del grupo ESCAPE aisladas por grupo etario e infección producidas durante el 2016 en el Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutierrez



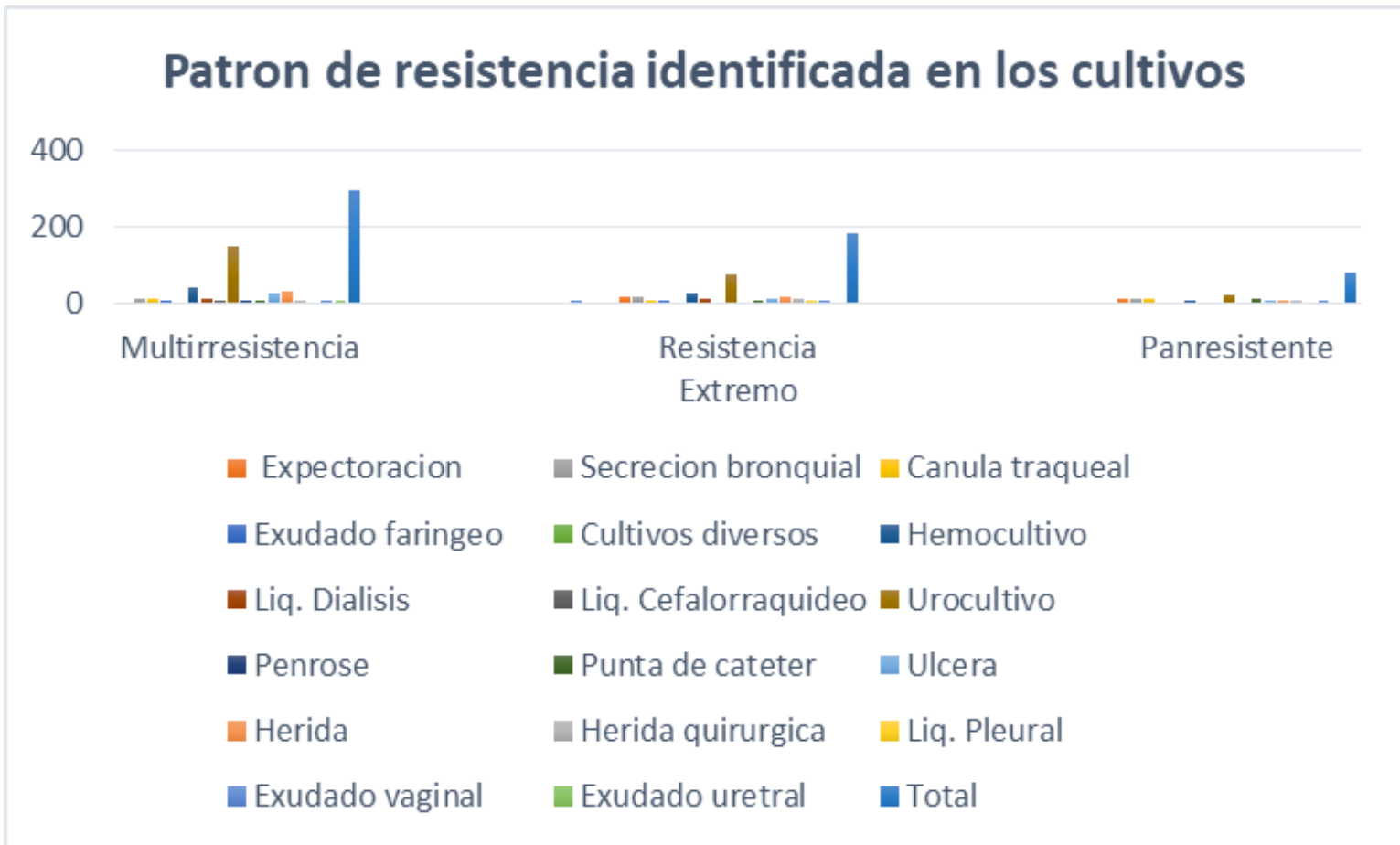
En la grafica anterior, podemos observar que la infección asociada a la atención de la salud que mas se presento durante el 2016 fue en primer lugar la infección de vías urinarias, el segundo lugar ocupado por la neumonía y en tercer lugar las bacteremias documentadas por el aislamiento de las bacterias ESCAPE en los hemocultivos. Asi mismo, el grupo de edad que fue mas afectado por este tipo de infecciones en el caso de la infección de vías urinarias fue el 76 a 80 años de edad, en los pacientes con neumonía de los 51 a 55 años de edad y en el caso de los hemocultivos el de los 56 a 60 años de edad.

Grafica 5: Bacterias del grupo ESCAPE aisladas por mes durante el 2016 en el Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutierrez



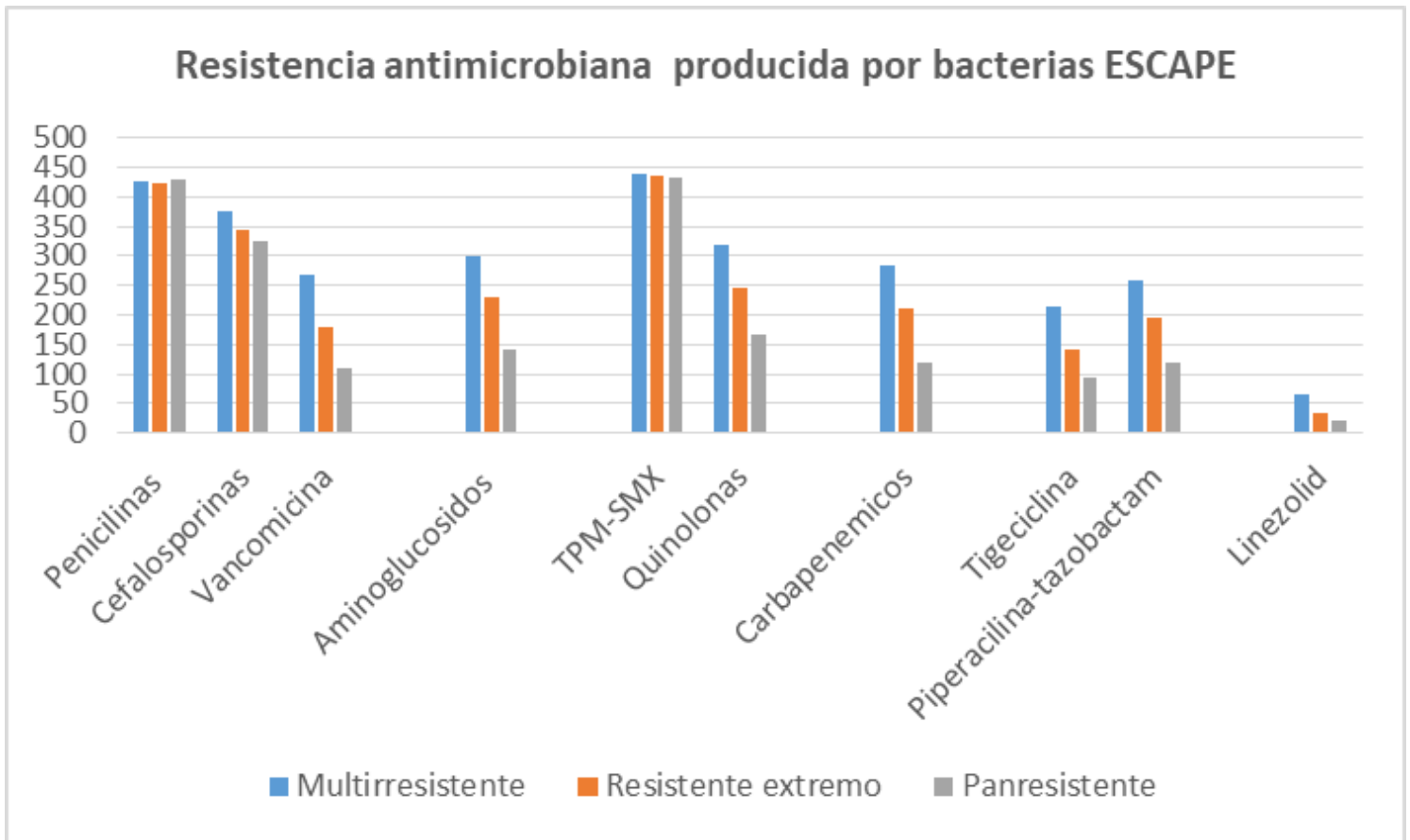
Durante el 2016, el mes del año en donde se aislaron el mayor numero de bacterias del grupo ESCAPE, fue octubre con 76 cultivos positivos, siendo *Escherichia coli* multirresistente la bacteria mas frecuente y la menos frecuente *Proteus mirabilis* multirresistente, en segundo lugar estuvo el mes de junio con 67 cultivos positivos y el tercer lugar lo ocupo agosto con 61 cultivos mientras los 3 meses con menos aislamientos de bacterias del grupo ESCAPE fueron diciembre con 42 aislamientos, mayo con 41 aislamientos y septiembre con 35 aislamientos, encontrándose durante este ultimo mes el aislamiento de *Proteus Penrori*.

Grafica 5 : Patron de resistencia observada en los cultivos



En la grafica anterior, observamos que mediante los cultivos el patrón de resistencia que mas se identifico fue el de multirresistencia, seguido por los de resistencia extrema y en tercer lugar los panresistentes, siendo el urocultivo el que mas permitio encontrar los diferentes tipos de resistencia y los cultivos en donde menos se aislaron bacterias del grupo ESCAPE fueron los de liquido cefalorraquídeo y liquido pleural.

Grafica 6 : Resistencia antimicrobiana encontrada en las bacterias del grupo ESCAPE durante el 2016



En este trabajo se encontró que los antimicrobianos con mayor resistencia (panresistencia) corresponde en primer lugar al grupo de las sulfonamidas, representada por el trimetropim-sulfametoxazol, seguido por las penicilinas y en tercer lugar las cefalosporinas, sobre todo de primera y segunda generación y algunas de tercera generación, por lo cual no deben ser utilizados como tratamientos de primera línea. Mientras, que el grupo de antimicrobianos en los cuales observamos menos resistencia fueron el linezolid, la tigeciclina, la vancomicina y los carbapenemicos.

13. Discussion.

Como podemos observar, las infecciones asociadas a la atención de la salud por bacterias del grupo ESCAPE son muy frecuentes. La intención de este trabajo fue tratar de exponer un breve panorama sobre la frecuencia de las infecciones asociadas a la atención de la salud por bacterias del grupo ESCAPE en pacientes hospitalizados en el Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutierrez del ISSSTE, así como dar a conocer el tipo de resistencia que tiene cada una de las bacterias ESCAPE y saber como tratar de forma adecuada cada una de las infecciones de acuerdo así son multirresistentes, resistentes extremos o panresistentes con los antimicrobianos con los que actualmente tenemos disponibles en el sector salud.

Aquí es importante resaltar que la infección de vías urinarias es probablemente la infección asociada a la atención de la salud mas frecuente encontrada debido a la relativa facilidad y disponibilidad para poder tomar un urocultivo, a comparación por ejemplo de la toma de cultivos en aspiración bronquial, expectoración o aspirado de canula traqueal, ya que en muchas ocasiones, debido a la toma inadecuada de la misma, las muestras pueden reportarse con contaminación y darnos la falsa idea de que el paciente cursa con una infección asociada a la atención de la salud. Así mismo, en este trabajo no pudimos encontrar algún aislamiento de *Clostridium difficile* que es otra de las bacterias que forman parte del grupo ESCAPE, debido a que no contamos con los recursos necesarios para el aislamiento como se explica en la literatura medica mediante un cultivo toxigenico o un inmunoensayo de toxinas A y B.

Otro aspecto que debemos comentar es que medicina interna es el servicio en donde se aislaron con mayor frecuencia las bacterias ESCAPE por diversas razones, como por ejemplo: debido a la estancia prolongada que presentan los pacientes hospitalizados, por el protocolo de estudio que se realiza en nuestro servicio para las diversas enfermedades infecciosas que desarrollan los pacientes, y la mayoría de los pacientes hospitalizados en otros servicios como terapia

intensiva o urgencias medicas, ingresan a hospitalización a cargo del servicio de medicina interna, teniendo en algunas ocasiones el desarrollo de alguna infección asociada a la atención de la salud por bacterias del grupo ESCAPE, desde que son egresados de dichos servicios.

Asi mismo, es relevante observar que las vaginitis que reportamos en este trabajo de investigación, se aislaron en el servicio de terapia intensiva, motivo por el cual en los resultados comentados no se logro aislar ninga bacteria ESCAPE en el servicio de ginecología y obstetricia.

Es muy importante recomendar que cuando se realice la toma de cultivos, se especifique la técnica de que como se tomo el cultivo o especificar el sitio de donde se realizo el mismo, como por ejemplo, indicar si la toma de la muestra se realizo de un hemocultivo central o periférico o en el caso de la toma de urocultivos especificar si se tomo por técnica del chorro medio o a través de una sonda urinaria.

Nuestro estudio, al igual como esta descrito en la literatura medica, explica y demuestra que todas las bacterias del grupo ESCAPE se pueden lograr aislar en los servicios de hospitalización de nuestro país, siendo Escherichia coli la bacteria ESCAPE mas frecuente encontrada, como lo demostró el estudio SENTRY en el año 2003; y lo mas preocupante es que cada día las resistencias a los diferentes antimicrobianos continúan incrementando, aunado que actualmente ya no se están sintetizando nuevos antimicrobianos para el tratamiento de las infecciones intrahospitalarias, lo que nos limita a reutilizar antimicrobianos que en años anteriores habían quedado en desuso debido a la toxicidad que producen, por lo que debemos consientisar a toda la comunidad medica para la adecuada toma de deciciones para la elección del mejor antibiótico asi como verificar que el esquema antimicrobiano se indique a las dosis adecuadas y que la duración del tratamiento sea el mas preciso para disminuir que los agentes etiologicos de las infecciones asociadas a la atención de la salud incrementen el numero de resistencias a los diferentes grupos de antimicrobianos con los que contamos en la actualidad.

14. Conclusiones.

Con la evidencia obtenida, se pueden dar las siguientes conclusiones:

El presente estudio reporta datos similares a estudios realizados en Europa, Estados Unidos, America Latina y México. Así mismo, nos hace conscientes de la importancia de identificar de manera oportuna a las bacterias del grupo ESCAPE para iniciar un tratamiento antimicrobiano de manera oportuna así como razonada, con la finalidad de disminuir y prevenir la aparición de mayor número de resistencias a los antimicrobianos con los cuales contamos.

Es importante dar a conocer esta información que apoyara a la comunidad medica al seleccionar los esquemas a los antimicrobianos empíricos con base en la situación actual de las bacterias del grupo ESCAPE y sus perfiles de susceptibilidad y resistencia y así poder tener un mejor control y prevención de las infecciones asociadas a la atención de la salud.

Este estudio hace una invitación para poder implementar estrategias eficientes para fortalecer el control de las infecciones asociadas a la atención de la salud para impactar directamente en la morbilidad y mortalidad de los pacientes, disminuir las tasas de resistencias, evitar la aparición de brotes por bacterias del grupo ESCAPE, reducir los costos por la atención intrahospitalaria, acortar los días de estancia intrahospitalaria así como los DALYS (años de vida ajustados por discapacidad).

15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Semana/ Actividades	Abril 2017				Mayo 2017				Junio 2017				Julio 2017				Agosto 2017				Septiembre 2017				Octubre 2017				Responsable				
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4					
1 Diseño del protocolo																																	DR ALPIZAR DRA NARVAEZ DR. ROJANO
2 Identificación de la muestra																																	DR ALPIZAR DRA. NARVAEZ Dr. ROJANO
3 Captura de datos																																	DR. ALPIZAR
4 Recopilación de información																																	DR. ALPIZAR
5 Análisis estadístico																																	DR ALPIZAR DRA. NARVAEZ
6 Interpretación de resultados																																	DR. ALPIZAR DRA. NARVEZ
7 Entrega de Tesis																																	DR. ALPIZAR DRA. NARVEZ DR. ROJANO

16. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Este estudio cumple con las consideraciones éticas, apegado a:

- La declaración de Helsinki de 1964 y modificaciones de Tokio en 1975, Venecia en 1983 Hong Kong en 1989 y Escocia en el 2000
- La constitución política de los Estados Unidos Mexicanos, artículo 4º, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 6 de abril de 1990
- La Ley General de Salud, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984
- El reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación, el 6 de enero de 1987
- El acuerdo por lo que se crea la Comisión Interinstitucional de Investigación en Salud publicado en el Diario Oficial de la Federación el 22 de octubre de 1983
- El acuerdo por el que se dispone el establecimiento de coordinaciones de proyectos prioritarios de salud publicado en el Diario Oficial de la Federación el 24 de octubre de 1984
- El manual de organización del Fomento de la Investigación Médica (FOFI) 1999

17. RECURSOS DISPONIBLES

a. Recursos humanos

Médico especialista en Medicina Interna y Geriatria

Medico especialista en Epidemiologia .

Medico residente de medicina interna del Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez.

MÉDICO ESPECIALISTA MEDICINA INTERNA Y GERIATRÍA.

Dra. Leticia Narvaez Macias.

Investigador asociado y coordinador de protocolo, aplicación de trabajo de investigación e informe.

Coordinador de trabajo de investigación.

MÉDICO ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGIA

Dr. Enrique Rojano Lastra Médico Especialista en Epidemiologia

Médico adscrito del servicio de Epidemiologia

MÉDICO RESIDENTE EN MEDICINA INTERNA

Dr. Jose Luis Alpizar Romero

Captación de cultivos y expedientes clinicos

Captura y análisis de datos

Redacción de artículo para publicación

a. RECURSOS MATERIALES

- 500 hojas de papel
- 1 impresora
- 1 escritorio
- 3 sillas
- 1 perisqueta
- Hoja de recolección de datos en formato impreso
- 1 equipo de computo portátil
- 1 lápiz, 1 pluma de 4 tintas, 1 marcatexto, 1 borrador
- 1 software de estadística

18. Referencias Bibliograficas:

1. - Boucher H, Talbot G, Bradley J, et al. Bad drugs, No drugs: No ESKAPE. An Update from the Infectious Diseases Society of America. IDSA Report on Development Pipeline • CID 2009;48 (1 January).
- 2.- Salles M.J.C, Zurita J, Mejía C, et al. Resistant Gram-negative infections in the outpatient setting in Latin America. *Epidemiol. Infect.* (2013), 141, 2459–2472.
- 3.- Torres E, Pérez S, Vindel A, et al. Enterococcus faecium resistente a glucopeptidos en un hospital del norte de España. Caracterización molecular y epidemiología clínica. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2009 ; 27 (9): 511-517
- 4.- Castillo, J. S, Leal A. U, Alvarez C. A, et al. Bacteriemia por Staphylococcus aureus resistente a la meticilina en la unidad de cuidados intensivos: revisión de los estudios pronostico. *Infecto* 2011; 15 (1): 25-32
- 5.- Fariñas M. C, Martínez Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, Pseudomona aeruginosa, Acitenobacter baumannii y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2013; 31 (6): 402-409
- 6.- Natera R, Rivero A, Torre Cisneros J. et al. Infecciones por bacilos gramnegativos no fermentadores: Pseudomona aeruginosa y Stenotrophomona maltophila. *Medicine.* 2010;10(52):3482-8
- 7.- Lopez Ibañez C, Vidal Verdu E, Rivero A, et al. Infecciones por bacilos gramnegativos no fermentadores (I): Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter sp. Serratia marcescens y otros. *Medicine.* 2010;10(52):3475-81
8. - Otto. Basis of virulence in Community Associated Methicillin Resistant Staphylococcus aureus. *Annu. Rev. Microbiol.* 2010. 64:143–62.
- 9.- Sánchez M, Hernández O, Velázquez L, et al. Caracterización del gen mecA de Staphylococcus aureus resistentes a meticilina aislados de tres grupos poblacionales de la ciudad de Medellin. *Infectio.* 2013;17(2):66–72

10. - Gould I.M. Treatment of bacteraemia: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) to vancomycin-resistant *S. aureus* (VRSA). *International Journal of Antimicrobial Agents* 42S (2013) S17– S21
- 11.- Nathwani D, Urquhart K. Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Pneumonia Epidemiology, Clinical Presentation, and Guidance for Management. *Clinical Pulmonary Medicine* • Volume 17, Number 6, November 2010
- 12.- Mao An M, Shen H, Dong Zhang J, et al. Linezolid versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: a meta-analysis of randomised controlled trials. *International Journal of Antimicrobial Agents* 41 (2013) 426– 433
- 13.- Togneri AM, et al. Estudio de las infecciones por *Staphylococcus aureus* en un hospital general de agudos (2002-2013). *Rev Argent Microbiol.* 2017.
- 14.- Aliberti S, Reyes L, Faverio P, et al. Global initiative for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia (GLIMP): an international, observational cohort study *Lancet Infect Dis* 2016
- 15.- Mejia Villatoro C, Tercero E. Prevención y manejo general de pacientes infectados o colonizados por microorganismos resistentes. Volumen 18, Revista de Medicina Interna de Guatemala No. 03 Septiembre-Diciembre 2014
- 16.- Saavedra C, Arias-León G, Gualtero Trujillo S, et al. Factores de riesgo para infección o colonización por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos en pacientes adultos hospitalizados en Unidades de Cuidado Intensivo, Bogotá, Colombia
Infectio. 2016;20(4):238---249
- 17.- Hernández Torres A, García Vázquez E, Gomez J, et al. Colonización/infección por *Acinetobacter baumannii* multirresistente y resistente a carbapenémicos: epidemiología y factores predictivos de infección. *Med Clin(Barc).*2010;135(9):389–396

- 18.- Cantón R, Ruiz-Garbajosa P. Infecciones causadas por bacterias grampositivas multirresistentes (*Staphylococcus aureus* y *Enterococcus* spp.) *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(8):543–551
- 19.- Hernán Rodríguez C, García S, Barberis C, et al. *Enterococcus* spp.: Resistencia antimicrobiana en infecciones intrahospitalarias *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2013; 47 (1): 155-60
- 20.- López M, Álvarez Martínez M, Marco F, et al. *Enterococcus faecium* resistente a glucopéptidos. Análisis del genotipo de resistencia, virulencia y líneas genéticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(1):10–14
- 21.- Arias C, Panesso D, McGrath D, et al. Genetic Basis for In Vivo Daptomycin N *Engl J Med* 365; September 8.
- 22.- Bocanegra-Ibarias P, Flores Treviño S, Camacho Ortiz A, et al. Phenotypic and genotypic characterization of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* clinical isolates from two hospitals in Mexico: First detection of VanB phenotype-vanA genotype *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015.
- 23.- Nicolau C, Oliver A. Carbapenemasas en especies del género *Pseudomonas*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28 (Supl 1):19-28
- 24.- Tato Rodríguez R, Oteo Iglesias J, Álvarez García P, et al. Brote de *Enterobacter cloacae* complex multirresistente productor de CTX-M-9 en una unidad de cuidados intensivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015.
- 25.- Lina Mezzatesta M, Gona F, et al. *Enterobacter cloacae* complex: clinical impact and emerging antibiotic resistance *Future Microbiol.* (2012) 7(7), 887–902
- 26.- Canton R, Morosini M. Microorganismos multirresistentes en los hospitales: un riesgo amenazante. *GH CONTINUADA.* Septiembre-octubre 2010. Vol. 9 N.º 5
- 27.- Oteo J, Bou G, et al. Métodos microbiológicos para la vigilancia del estado de portador de bacterias multirresistentes. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016

- 28.- Meyer L, Espinoza R, et al. Infección por Clostridium difficile: Epidemiología, Diagnóstico y Estrategias terapéuticas Rev. Med. Clin. Condes - 2014; 25(3) 473-484
- 29.- Medicion de la Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en Hospitales Generales de las Principales Instituciones Públicas de Salud. México D.F., 11 de Noviembre, 2011
- 30.- Garcia Castellanos T, Castillo Marshal A. Mecanismos de resistencia a betalactamicos en bacterias gramnegativas. Revista cubana de Salud Publica 2014;40(1):129-135
31. - Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Eskape pathogens. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International, 2016
- 32.- Cordova V J A. Manual para la prevención y control de infecciones y riesgos profesionales en la práctica estomatológica en la Republica Mexicana,2003
- 33.- Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-002-SSA2-2003 para la Vigilancia Epidemiológica, Prevención y Control de las Infecciones Nosocomiales.
- 34.-Cervantes Garcia E, Garcia Gonzalez R, Salazar-Schettino P. Importancia de Staphylococcus aureus meticilina resistente intrahospitalario y adquirido en la comunidad. Rev Latinoam Patol Clin Med Lab 2014; 61 (4): 196-204
- 35.- Rodríguez-Noriega E, León-Garnica G, Petersen-Morfín S, et al. La evolución de la resistencia bacteriana en México, 1973-2013. Biomédica, vol. 34, núm. 1, abril, 2014, pp. 181-190
- 36.- Gutierrez Saborido D, Perez Guerrero P, Ruiz Blasco E, et al. Formas clínicas de infecciones por enterobacterias. Medicine. 2014;11(55):3283-90
- 37.- Garcia Hernandez A, Garcia Vasquez E, Hernandez Torres A, et al. Bacteriemias por Escherichia coli productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. Rev Esp Quimioter 2011;24(2):57-66.

38.-Fox Moon S, Shirtliff M. Urinary Tract Infections caused by *Proteus mirabilis*. Molecular Medical Microbiology, Elsevier, 2015.

19. Abreviaturas

AMPc: Adenosin monofosfato cíclico

BLEE: Betalactamasas de espectro extendido

CDC: Institutos Nacionales de Salud

ESBL: Bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido

ERV: Enterococcus faecium resistente a la vancomicina

GES/IBC: Carbapenemasas producidas por Klebsiella Pneumoniae

FDA: Congreso de Administración de Drogas

IDSA: Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas

IAAS: Infecciones nosocomiales o intrahospitalarias

MBL: Carbapenemasa producida por Pseudmona aeruginosa

MDR: Multidroga resistente

MRSA: Staphylococcus resistente a meticilina

MRSA-CA: Staphylococcus aureus resistente a la meticilina adquirido en la comunidad

MRSA-HA: Staphylococcus aureus resistente a la meticilina intrahospitalario

OPS: Organización Panamericana de la Salud

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa



PFGE: Electroforesis en gel de campo pulsado

SMART: monitoreo de las tendencias a la resistencia antimicrobiana

TTSS: Sistema de secreción tipo III

20. Anexos.

ANEXO I

	ISSSTE INSTITUTO DE SEGURO SOCIAL Y SERVICIOS MÉDICOS DEL ESTADO	
I.S.S.S.T.E. DELEGACION ZONA PONIENTE H.G. DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ MEDICINA INTERNA		
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.		
Expediente: _____ Hombre _____ Mujer _____		
Edad _____ Servicio _____ Fecha _____		
Tipo de muestra:		
Exudado Faringeo _____		
Exudado Nasal _____		
Exudado Otico _____		
Espudo: Broncoscopia _____ Aspiracion _____ Expectoracion _____		
Toracocentesis: _____		
Paracentesis: _____		
Orina: Chorro medio _____ Sonda Urinaria: _____		
Dialisis Peritoneal: _____		
Hemocultivo: Central _____ Periferico: _____		
Liquido Cefalorraquideo: _____		
Secreciones: Herida quirurgica: _____ Herida no quirurgica: _____		
Ulcera por presión: _____ Absceso: _____		
Exudado vaginal: _____ Drenaje (PENROSE): _____		
Drenovac: _____		

ANEXO II



I.S.S.S.T.E
DELEGACION ZONA PONIENTE
H.G. DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ
MEDICINA INTERNA



HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio del siguiente consentimiento se solicita la autorización para la realización del protocolo de estudio con nombre "Frecuencia de infecciones asociadas a la atención de la salud (IASA) por bacterias del grupo ESCAPE en pacientes hospitalizados en el año 2016" con la finalidad de contribuir en conocer y demostrar cuales son las bacterias ESCAPE mas frecuentes en la unidad hospitalaria para poder disminuir la frecuencia producida por dichos agentes etiológicos, prevenir la aparición de infecciones intrahospitalarias y acortar los días de estancia intrahospitalaria

Ciudad de México a _____ de _____ del 2017.

Nombre y firma del Investigador

Nombre y firma del Jefe de Servicio

Nombre y firma de la Directora