

---

## **Resistencia antimicrobiana y política de antibióticos: MRSA, GISA y VRE** ***Antimicrobial resistance and antibiotics policy: MRSA, GISA and VRE***

**L. Torroba<sup>1</sup>, M. Rivero<sup>2</sup>, I. Otermin<sup>3</sup>, A. Gil<sup>4</sup>, A. Iruin<sup>5</sup>, E. Maraví-Poma<sup>6</sup>, J.J. García Irure<sup>7</sup>**

---

### **RESUMEN**

La utilización de antibióticos plantea problemas debido a la dificultad de elegir el adecuado entre la gran proliferación de productos existentes, lo que se traduce en un elevado porcentaje de utilización inadecuada (entre un 31 y un 65% en estudios hospitalarios), y tiene como consecuencia –entre otras– la aparición de bacterias frente a las cuales apenas disponemos de antibióticos efectivos.

Se revisa la problemática existente con determinados microorganismos: *Staphylococcus aureus* resistentes a metilicina (MRSA) y con sensibilidad intermedia a glicopéptidos (VISA, GISA), *Enterococos* resistentes a vancomicina (VRE), y otros gémenes multiresistentes, detallando las actuaciones a realizar para su prevención y control.

Se recalca la importancia de dos factores que son susceptibles de modificación en la práctica clínica habitual: la utilización innecesaria de antibióticos que puede dar lugar a la aparición de cepas multiresistentes y limitar la propagación de dichas cepas (mediante la adopción de las precauciones estándar y especialmente el lavado de las manos).

### **ABSTRACT**

The use of antibiotics poses problems due to the difficulty in selecting the most suitable from amongst the great proliferation of existing products. This finds expression in the high percentage of unsuitable utilisation (between 31 and 65% in hospital studies), and as a result - amongst others - the appearance of bacteria for whose treatment we barely have effective antibiotics available.

A review is made of the problematic concerning certain micro-organisms: *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin (MRSA) and with intermediate sensitivity to glycopeptides (VISA, GISA), *Enterococcus* resistant to vancomycin (VRE), and other multiresistant germs, with details given of the actions to be taken for their prevention and control.

The importance is stressed of two factors that are susceptible to modification in normal clinical practice: the unnecessary use of antibiotics that can give rise to the appearance of multiresistant strains, and limiting the propagation of such strains (by means of the adoption of standard precautions and especially hand washing).

ANALES Sis San Navarra 2000, 23 (Supl. 2): 69-80.

1. S. de Microbiología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona
2. S. de Medicina Interna. Hospital Virgen del Camino. Pamplona
3. S. de Medicina Interna. Clínica Ubarmin. Elcano
4. S. de Laboratorio. Ambulatorio General Solchaga. Pamplona
5. S. de Farmacia. Hospital de Navarra. Pamplona
6. S. de Cuidados Intensivos. Hospital Virgen del Camino. Pamplona
7. S. de Microbiología. Hospital de Navarra. Pamplona

### **Correspondencia:**

Luis Torroba  
Servicio de Microbiología  
Hospital Virgen del Camino  
Irunlarrea, 4  
31008 Pamplona  
Tfno. 948 429593

## GENERALIDADES

La utilización de antibióticos plantea problemas debido a la dificultad de elegir el antibiótico adecuado entre un gran número de ellos. La enorme proliferación de antibióticos con la consiguiente incapacidad de conocer las características de cada uno (incluso para médicos dedicados especialmente a ese campo de la terapéutica), y la sensación (real, pero equivocada) de seguridad que crea el prescribir aquéllos que tienen un amplio espectro de acción conduce en muchas ocasiones a una utilización masiva e indiscriminada de antibióticos y, lo que es peor, a una dejadez en la búsqueda del microorganismo que causa la infección en nuestro paciente. Así, el consumo de antibióticos supone la 1ª ó 2ª partida económica de los gastos de farmacia de un hospital. Este enorme volumen de empleo se traduce en cifras muy elevadas (entre el 31 y el 65%, en estudios hospitalarios)<sup>1</sup> de utilización inadecuada, en la aparición de efectos secundarios y en el desarrollo de resistencias bacterianas, colonizaciones o superinfecciones. Empiezan a surgir bacterias frente a las cuales, apenas disponemos de antibióticos efectivos.

De acuerdo con un Memorandum elaborado por la O.M.S.<sup>2</sup>, para el control de la resistencia microbiana, el uso racional de antibióticos, que permita disminuir en el hospital el riesgo de transmisión cruzada de resistencias, debe basarse en las siguientes premisas:

- Utilizar siempre un antibiótico, para el que haya sido comprobada la sensibilidad del germen causante de la infección a tratar, o de no ser ello posible, al menos quepa esperar razonablemente que así lo sea.
- Utilizar siempre, dentro de lo posible, aquel antibiótico que presente un espectro antimicrobiano más estrecho.
- Administrar el fármaco elegido a la dosis y por la vía de administración adecuadas, para alcanzar el efecto terapéutico.
- Administrar el antibiótico durante el tiempo más corto posible.

## POLÍTICA DE ANTIBIÓTICOS

El hospital constituye una pequeña comunidad donde las decisiones terapéuticas son tomadas, en muchas ocasiones, después del intercambio de pareceres entre especialistas en distintas áreas de la medicina. En el pasado, la selección de antimicrobianos era una responsabilidad individual. Hoy debe ser el resultado de una decisión colectiva ya que puede acarrear consecuencias negativas para el total de la colectividad. Se impone por tanto, la selección de criterios racionales que, sin lesionar la libertad individual de cada médico para prescribir un determinado antibiótico a un paciente, haga posible el empleo satisfactorio de estos fármacos.

Desde mediados de los años 60 se crean en los hospitales Grupos de Trabajo y Comisiones de Política de Antibióticos para contribuir colectivamente a optimizar la utilización individual de los antimicrobianos. Se trata de adecuar el consumo a las necesidades reales del hospital mediante la elaboración de criterios fáciles de observar que puedan ser modificados en paralelo con la progresión de los conocimientos científicos y la disponibilidad de nuevos antimicrobianos. Implícitamente deben permitir el seguimiento y control de los hábitos y patrones de prescripción, dispensación, uso y desarrollo de efectos indeseables tanto para cada paciente como para la comunidad.

En los Grupos de Trabajo en Política de Antibióticos deben tomar parte activa miembros de todos aquellos estamentos implicados en el problema. En este sentido parece necesaria la integración de la Gerencia y Administración del Hospital, Dirección Médica, Enfermería, Servicios de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, de Medicina Preventiva, de Farmacia así como representantes de los diferentes Servicios Médicos y Quirúrgicos del Hospital.

En sentido amplio entendemos la Política de Antibióticos como una actitud o predisposición positiva, individual y colectiva para el uso de antimicrobianos. Su objetivo primordial es adecuar el tratamiento a cada paciente. Adicionalmente, pretende evitar reacciones adversas, controlar el desarrollo y la diseminación de

cepas resistentes y, en lo posible, moderar el gasto farmacéutico en antimicrobianos. El diseño de un programa coherente en Política de Antibióticos debe facilitar el desarrollo armónico de sus 3 vertientes que los sustentan: informativa, educativa y de control.

Lo primero que debemos conocer es la situación concreta de cada hospital en relación con la infección hospitalaria, la resistencias a antimicrobianos y el consumo y gasto de los mismos especificados por áreas de hospitalización.

Las tareas de información y control deben ser cubiertas por el servicio de M. Preventiva, que con los datos proporcionados por microbiología y con las declaraciones de los clínicos, evalúa el estado de la infección hospitalaria. A este respecto son muy útiles los estudios de incidencia y o prevalencia de infección hospitalaria, que deben desarrollarse periódicamente.

La situación sobre resistencias a los antimicrobianos es una tarea específica del servicio de Microbiología que, además de recoger a diario los datos de sensibilidad, debe informar de la evolución y de los problemas concretos con respecto a cada grupo de microorganismos. La introducción constante y progresiva de nuevos antibióticos determina modificaciones importantes en los patrones de sensibilidad.

Los datos proporcionados sobre consumo y gasto en antimicrobianos por el servicio de Farmacia son de una extraordinaria utilidad para conocer aspectos concretos del empleo de cada fármaco. Algunos autores han resaltado el papel del consultor de infecciones como pieza básica para coordinar la Política de Antibióticos<sup>3</sup> y concienciar y educar, con su contacto diario, al clínico.

### **STAPHYLOCOCCUS AUREUS**

*Staphylococcus aureus* es uno de los microorganismos más frecuentemente aislados tanto en infecciones comunitarias como nosocomiales. Puede producir desde infecciones banales hasta cuadros muy graves (septicemias, meningitis, endocarditis, neumonías, ...) que en no pocas ocasiones conducen a la muerte del

enfermo. Además se estima que entre el 20 y 40% de los adultos sanos son portadores nasales<sup>4</sup>.

La penicilina sigue siendo el tratamiento de elección de las infecciones por *Staphylococcus aureus* sensible a dicho fármaco<sup>5</sup>. No obstante, hace poco tiempo (1944) que, tras la introducción de la penicilina (principios de la década de los 40), el microorganismo se defendía del antibiótico con la producción de una enzima betalactamasa que lo hidrolizaba y lo hacía inefectivo. Aunque inicialmente este tipo de resistencia sólo sucedía esporádicamente, rápidamente se propagó. Así en 1946 el 14% de los *Staphylococcus aureus* nosocomiales producían betalactamasas; en 1950 la cifra ascendía al 59%<sup>6</sup>. En estudios multicéntricos hospitalarios en España, realizados en 1981, 1991, 1994 y 1996, se observó que el 95% de las cepas producían betalactamasa<sup>7</sup>. Por lo tanto hoy en día solo el 5% de los *Staphylococcus aureus* en España, cifra que es extrapolable a nuestra Comunidad, son sensibles a penicilina.

La industria farmacéutica desarrolló nuevos fármacos para obviar este problema. Entre 1960-1964 se empezó a disponer de penicilinas resistentes a la betalactamasa estafilocócica (como son la metilicina, cloxacilina,...). Otros antibióticos betalactámicos que son efectivos frente a *Staphylococcus aureus* productor de betalactamasa son las cefalosporinas de 1ª generación (cefazolina, cefalotina ...), las combinaciones de inhibidores de betalactamasa (clavulánico, tazobactam,...) con betalactámicos (amoxicilina-clavulánico, ticarcilina-clavulánico, y piperacilina-tazobactam) y el imipenem.

Las penicilinas semisintéticas (nafcilina, oxacilina, cloxacilina,...) son los antibióticos de 1ª elección en las infecciones por *Staphylococcus aureus* sensibles a metilicina (o oxacilina). Estas cepas son, aproximadamente el 95% de las cepas de *Staphylococcus aureus* en nuestro hospital. Cuando el paciente padece endocarditis recomiendan añadir gentamicina durante los primeros 3-5 días de tratamiento. En pacientes con historia de hipersensibilidad retardada a penicilinas una cefalosporina puede ser una alternativa. Hay datos que sugieren que la vancomicina tiene menos

efectividad antiestafilocócica que los betalactámicos, por tanto la utilización de vancomicina como una alternativa a los betalactámicos, en pacientes con historia de alergia a penicilinas, debería ser cuidadosamente considerada, sobre todo si la infección compromete la vida del paciente<sup>5</sup>.

### **STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTES A METICILINA (MRSA)**

Las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA) deben considerarse resistentes a todos los betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenems y combinaciones de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas).

Las primeras cepas de MRSA se describieron a principios de los años 60 pero no fue hasta fines de la década de los 70 y en los 80 cuando empezaron a causar serios problemas. En USA la proporción de MRSA comunicados al NNIS (*National Nosocomial Infections Surveillance*) aumentó del 2% en 1975 a 35% en 1996. En Japón encontraron que el 60% de 7.000 cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en 1992-1993 eran MRSA<sup>6</sup>. Se estima que, actualmente, en USA el 25% de los *Staphylococcus aureus* nosocomiales son MRSA. En Europa la prevalencia varía mucho de un país a otro siendo superior en los países del sur y en Irlanda. En un estudio multicéntrico<sup>7</sup> sobre cepas aisladas de hemocultivos en 1999, la prevalencia de MRSA oscilaba entre el 0% (Dinamarca, Islandia) y el 53% (Grecia). En España, desde 1986 a 1996, la prevalencia de MRSA, en cepas hospitalarias, aumentó desde el 1,5% al 17,9% y también era diferente entre una regiones y otras. En nuestro hospital el porcentaje de cepas MRSA aumenta lenta pero progresivamente siendo actualmente del 5%.

El mecanismo molecular de resistencia a la meticilina es por la producción de una proteína de pared celular (PBP) adicional (PBP2a) que asume las funciones del resto de las PBPs cuando éstas son bloqueadas por los betalactámicos, permitiendo la supervivencia del microorganismo a concentraciones de antibiótico que, en ausencia de dicha PBP2a adicional, serían letales para el *Staphylococcus aureus*.

La meticilin resistencia suele asociarse, aunque no siempre, con resistencia a otros fármacos antiestafilocócicos no betalactámicos (macrólidos, clindamicina, fluorquinolonas,...). En el último<sup>8</sup> corte de prevalencia realizado en hospitales españoles en 1996 los MRSA sólo presentaron buenos porcentajes de sensibilidad a cotrimoxazol (93,4%), cloranfenicol (95,6%) y glicopéptidos (vancomicina 100% y teicoplanina 100%).

Hasta la fecha la vancomicina ha sido el tratamiento de elección de las infecciones graves producidas por MRSA. A su vez, cada vez son más frecuentes las bacteriemias originadas en catéteres y las infecciones relacionadas con la instrumentación y colocación de diferentes dispositivos en el cuerpo del paciente. En estas situaciones la vancomicina se utiliza profusamente ya que los microorganismos que habitualmente las producen (*Staphylococcus coagulasa* negativos, *Corynebacterium sp*, *Enterococcus*,..) suelen ser vancomicina sensibles y resistentes al resto de antibióticos.

### **Medidas de control ante la aparición de infección y/o colonización por MRSA**

Es necesario efectuar aislamiento en habitación individual o agrupación de casos y aislamiento de contacto. Se mantendrá hasta que el paciente finalice el tratamiento y/o no se aisle MRSA en ninguna muestra. Consiste en: a) lavado de manos y utilización sistemática de guantes de un solo uso antes de atender al paciente. Al acabar, quitarse los guantes y nuevo lavado de manos. Después de atender a uno de estos pacientes no se debe atender a otro con los mismos guantes y sin haberse lavado las manos; b) si se va a realizar algún tipo de maniobra invasiva, ponerse además mascarilla y bata, debiendo desecharlas al acabar; c) restringir al máximo (1 o como máximo 2 personas por paciente) las visitas, debiendo lavarse las manos antes de entrar en la habitación y ponerse guantes de un solo uso. Se evitará el contacto con otros pacientes. Al salir hay que lavarse de nuevo las manos; d) poner una mesa, a la entrada de la habitación, con el material necesario (guantes, batas, masca-

rilla, bolsas de basura,...) para poder cumplir las normas.

Lavar diariamente al paciente con clorhexidina jabonosa. No utilizar toallas textiles.

Instaurar tratamiento tras la toma para cultivo nasal con pomada de mupirocina nasal, 3 aplicaciones/día durante 5 días. Tomar nuevo cultivo tras 48-72 horas de acabado el tratamiento.

La limpieza de las superficies y suelo de la habitación se realizará con lejía al 1/10. El material de limpieza será exclusivo de cada habitación.

Las enfermeras encargadas del control de la infección en el hospital vigilarán el cumplimiento de estas normas.

Cuando el paciente sea dado de alta se hará constar en el informe con mayúsculas que el paciente ha estado infectado o/y colonizado por MRSA.

### **STAPHYLOCOCCUS AUREUS CON SENSIBILIDAD INTERMEDIA A GLICOPÉPTIDOS (VISA, GISA)**

Los acrónimos VISA y GISA se utilizan para describir cepas de *Staphylococcus aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina o glicopéptidos. Los glicopéptidos son un grupo de antibióticos que incluyen a vancomicina, teicoplanina y otros que todavía no están comercializados. El término GISA parece más correcto ya que todos los aislados hasta la fecha muestran CMI (concentraciones mínimas inhibitorias intermedias) de 8-16 mg/l, no sólo ante vancomicina, sino también frente a teicoplanina. La mayoría de los *Staphylococcus aureus*, tienen CMI a vancomicina <0,5 mg/l. No se han descrito en la naturaleza cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a vancomicina (CMI >32 mg/l).

#### **Datos epidemiológicos**

El primer aislamiento de una cepa de VISA en un paciente tuvo lugar en Japón en 1996. Hasta la fecha sólo se han comunicado 4 casos de infecciones serias por VISA en USA, los 4 murieron a pesar de tratamiento con vancomicina. Los 4 habían recibido múltiples dosis de vancomicina

durante las semanas-meses previos por padecer infecciones por MRSA.

La prevalencia real de GISA es desconocida. Han sido comunicadas cepas en Japón (múltiples cepas), USA (4 cepas), Europa (Francia, UK y Francia), en Hong Kong y Corea. Las cepas de USA, Francia y una cepa de Japón tenían CMI de 8 mg/l a vancomicina y parece que se han desarrollado o evolucionado a partir de cepas que eran previamente MRSA. Las cepas de UK y otras partes de Europa parecen ser heterorresistentes a vancomicina y tienen CMI de 1-2 a vancomicina<sup>9</sup>. Por cepa heterorresistente se entiende aquélla que presenta una subpoblación bacteriana que muestra CMI intermedias a vancomicina, mientras que al realizar los tests habituales de sensibilidad a toda la población bacteriana de una cepa muestra CMI sensibles. Estas subpoblaciones se seleccionan en el laboratorio enfrentándolas a concentraciones progresivamente más altas de vancomicina. Hoy en día no se conoce cuál es la relevancia clínica de los diferentes grados de heterorresistencia.

En Japón hicieron un estudio con 1149 cepas de MRSA (no confundir con todas las cepas de *Staphylococcus aureus*, obtenidas de 203 hospitales, y encontraron que el 20% de las cepas del Hospital Universitario de Juntendo (donde se había descrito el primer caso), el 9,3% de otros 7 hospitales universitarios y el 1,3% de los hospitales no universitarios tenían aislamientos con cepas heterogéneamente resistentes a vancomicina<sup>10</sup>. En Alemania de un total de 457 cepas de *Staphylococcus aureus* observaron que 2 cepas (aisladas en 1993), que habían pasado desapercibidas por los tests de sensibilidad rutinarios, tenían CMI intermedias a vancomicina<sup>11</sup>. En Grecia encontraron 1 cepa que tenía subpoblaciones con CMI intermedias a vancomicina sobre un total de 72 cepas de MRSA testadas<sup>12</sup>. En un corte de prevalencia en USA en áreas seleccionadas del hospital encontraron que de 243 pacientes, había 49 colonizados con *Enterococcus* resistentes a vancomicina (VRE) pero no había ninguno colonizado con GISA<sup>13</sup>.

#### **Mecanismo de resistencia**

No está claro cuál es el mecanismo de resistencia de los GISA. Se cree que la

hiperproducción de precursores de la pared celular bacteriana y de los enzimas que las procesan podrían influir. En cualquier caso no está relacionado con el mecanismo de resistencia que han desarrollado los enterococos.

### **Importancia de los GISA**

Los GISA han llamado la atención ya que las opciones terapéuticas que nos quedan son muy limitadas y que estamos hablando de un microorganismo (*Staphylococcus aureus*) que es muy prevalente y tiene gran capacidad de virulencia. La vancomicina parece que fue inefectiva en todos los pacientes con infección con GISA

### **Diagnóstico por parte del laboratorio de infecciones por GISA**

No es fácil, ya que algunos de los métodos más utilizados (difusión en disco o Kirby-Bauer,...) para realizar antibiogramas no los detectan. Además pueden presentar características fenotípicas atípicas, incluyendo reacciones débiles o negativas en la coagulasa realizada en porta, heterogeneidad en la morfología de las colonias y lento crecimiento<sup>14</sup>. No parece racional la realización de CMI a vancomicina a todo *Staphylococcus aureus* aislado de muestras clínicas y mucho menos de cepas que colonizan y no producen infección. Sí se recomienda realizar CMI a vancomicina a todos las cepas de MRSA y a todos los *Staphylococcus aureus* de paciente en tratamiento con vancomicina que no evolucionan bien. Toda cepa con una CMI  $\geq 4$  debería ser remitida a un laboratorio de referencia. Parecen ser fiables los resultados obtenidos con paneles de Pasco, los convencionales de MicroScan y con el E-test. Las tarjetas de Vitek o paneles rápidos de MicroScan es probable que no los detecten. Existen comercializadas placas de BHI (caldo infusión cerebro-corazón) con vancomicina a una concentración de 6 mg/l, que discriminan muy bien entre cepas sensibles a vancomicina y GISA<sup>15</sup>.

### **Transmisibilidad de GISA**

Aunque la transmisión nosocomial de GISA no se ha observado en USA ni en Europa, sí parece que ha podido darse en

Japón. En los casos aparecidos en USA, se realizó una búsqueda activa en cavidad nasal y en las manos de familiares de los pacientes, personal sanitario que los atendía y en pacientes hospitalizados y no se detectaron colonizaciones por VISA.<sup>15-19</sup>

### **Prevención y control de las infecciones por GISA**

Los CDC publicaron una guía<sup>20</sup> para la prevención y control de las infecciones por GISA que se resumía en 4 estrategias:

- Tratar de disminuir la probabilidad de que emerjan cepas de GISA. Esto se consigue disminuyendo el mal uso y abuso de antibióticos, en general, y en particular el de vancomicina (ver recomendaciones para prevenir la emergencia de VRE).

- Que el laboratorio ponga los medios adecuados para poder detectarlos caso de que aparezcan. El laboratorio, a su vez debe ser "avisado" por el clínico si sospecha que pueda ser VISA ya sea por la mala evolución con vancomicina (recordar siempre la importancia de la limpieza quirúrgica y el retirar material extraño para que una infección estafilocócica cure) o por el tratamiento previo prolongado con dicho fármaco.

- Obtener información sobre fármacos que están en fase de investigación y que podrían ser útiles cuando la vancomicina ha fallado.

- Prevenir la diseminación de GISA para lo cual el laboratorio debería notificar inmediatamente la detección de la cepa al personal encargado del control de la infección, a la unidad clínica donde el paciente está ingresado y al médico responsable de su asistencia. A su vez el médico y personal de enfermería deberían aislar en una habitación al paciente y extremar las precauciones de contacto descritas para MRSA (lavado de manos estricto, llevar guantes, mascarilla y batas desechables, utilizar en el lavado del paciente jabón con actividad antibacteriana, dedicar termómetro, estetoscopio, etcara un solo paciente). Se debería limitar al mínimo imprescindible el acceso de personas y visitas a dicha habitación.

El personal de control de la infección debería a) informar a todo el personal que atiende directamente al enfermo de las implicaciones epidemiológicas y de las medidas de precaución necesarias para que no se diseminen, b) determinar si la transmisión ha ocurrido ya o no para lo que será necesario realizar cultivos nasales y de manos al personal sanitario, a los compañeros de habitación previos que ha tenido y a otras personas en contacto directo con el paciente, c) asegurarse de que las medidas de precaución son eficaces monitorizando con cultivos la posible transmisión, d) evitar la transferencia del paciente a otras áreas del hospital o a otros hospitales. Caso de ser necesario, habrá que informar de que está colonizado o infectado por dicha cepa al personal sanitario que se vaya hacer cargo.

### Tratamiento de infecciones por GISA

Dada la escasa casuística y la mala evolución de los pacientes es imposible saber cual es la antibioterapia de elección. Las cepas aisladas de GISA, hasta ahora tenían, *in vitro*, sensibilidad variable a cotrimoxazol, tetraciclinas, cloranfenicol, rifampicina y gentamicina. Entre las drogas que están en investigación y que podrían ser útiles está el linezolido, la quinupristina-dalfopristina y un nuevo carbapenémico.<sup>21,5</sup>

### ENTEROCOCOS

Los enterococos pueden colonizar la piel y las mucosas del tracto respiratorio superior y genital y están en grandes cantidades en el tracto digestivo. Tradicionalmente se han considerado comensales y poco virulentos, siendo su significación clínica incierta, salvo cuando producían endocarditis o infecciones del tracto urinario. Se pensaba que se adquirían a partir de la propia flora y que no eran transmisibles. Recientemente se ha visto un incremento en el número de infecciones nosocomiales por dichos microorganismos, se ha documentado la posibilidad de transmisión intrahospitalaria causando brotes y han aparecido resistencias que previamente no existían.

Los enterococos son intrínsecamente resistentes a la mayoría de los antibióticos

(ninguna cefalosporina es efectiva). Ampicilina y penicilina son los antibióticos más efectivos. No obstante, cuando tratemos una endocarditis por enterococos, deberemos asociar a la ampicilina o penicilina un aminoglicosido (gentamicina o estreptomina, previo estudio de sinergismo *in vitro*) para poder obtener actividad bactericida frente a la bacteria y así tener más probabilidades de curar al paciente. Cuando el paciente es realmente alérgico a penicilina se utilizará vancomicina en su lugar. Cuando la infección producida por enterococos no es una endocarditis, será suficiente con monoterapia.

### Datos epidemiológicos

En los laboratorios cada vez aislamos más enterococos, ahora bien no siempre está claro su papel como patógenos y la necesidad de tratarlos o no.

En los 20 últimos años los enterococos se han convertido en el tercer agente etiológico, a escasa distancia de *E. coli* y *Staphylococcus aureus*, en las infecciones nosocomiales. Se estima que los enterococos causan 200.000 infecciones/año en USA. La mitad son infecciones del tracto urinario y la mayoría son de adquisición nosocomial. En las UCIs los enterococos son la 2ª causa de bacteriemias (16% de los aislados) y de infecciones del tracto urinario (14%).

Entre 1989 y 1993 el NNIS demostró (en USA) un incremento en el porcentaje de enterococos resistentes a vancomicina (VRE) del 0,3 al 7,9%. En las UCIs pasó del 0,4 al 13,6%. A su vez, se objetivó que la mortalidad era mayor (36,6%) en los pacientes con infecciones por VRE que en los que los enterococos eran sensibles (16,4%)<sup>22</sup>. La cifra actual de VRE en USA es del 14%, mientras que en España oscila entre 1 y 4%<sup>23</sup> según las regiones. En nuestro hospital no somos conscientes de haber aislado VRE de muestras clínicas. No realizamos despistaje de posibles portadores fecales de VRE.

Los aislamientos de VRE de USA tienen muy poca variabilidad genética y son resistentes a múltiples antibióticos. En Europa los VRE de origen humano son altamente policlonales y son menos resistentes a

antibióticos, presentando unos perfiles de sensibilidad similares a los VRE aislados en animales y aves de granja<sup>24</sup>. La adición de avoparcina (glicopéptido) a la alimentación del ganado y de las aves parece que facilitó la emergencia de estas cepas por lo que recientemente se ha prohibido su uso en Europa. En USA nunca se llegó a utilizar. Sin embargo, la mayor incidencia de infecciones por VRE en USA que en Europa se relaciona con el gran incremento en el consumo de vancomicina (más de 100 veces en 20 años) en USA. Muchos europeos sanos pueden ser portadores en sus heces de VRE (en algunas áreas de Bélgica asciende al 28% de la población)<sup>25</sup>.

### Control de las infecciones por VRE

Se centra en evitar la aparición de VRE, esencialmente disminuyendo el uso indebido de vancomicina o teicoplanina, y en medidas para impedir la transmisión de la cepa resistente de unas personas a otras.

Algunas medidas sugeridas para reducir el uso de vancomicina son: educar a los médicos para que se prescriba sólo cuando está indicada; que la farmacia sólo dispense el antibiótico cuando se ajuste a una de las indicaciones, y que se compruebe periódicamente que las indicaciones expresadas por el médico se ajusten a la realidad.

Citamos a continuación algunos de los usos frecuentes de la vancomicina que se consideraron indebidos y que por tanto deberían evitarse: 1) profilaxis quirúrgica rutinaria, 2) tratamiento de infecciones por microorganismos sensibles a betalactámicos, 3) tratamiento empírico de procesos febriles en neutropénicos, salvo fuerte evidencia de sospecha de infección por microorganismos gram positivos (tales como salida de pus a través de un orificio de catéter), 4) tratamiento de Gram-positivos aislados de hemocultivo que son contaminaciones cutáneas durante la extracción y que no están produciendo ningún daño al paciente (aproximadamente el 80% de los aislamientos de estafilococos coagulasa negativos en sangre son contaminantes), 5) profilaxis rutinaria de infecciones en neonatos prematuros de muy bajo peso, 6) tratamiento de colonizacio-

nes por MRSA, 7) tratamiento de colitis asociada a antibioterapia (dar metronidazol oral, caso de precisar antibiótico), 8) nunca usarla en tratamiento tópico o para irrigar heridas infectadas.

Para reducir la transmisión intrahospitalaria de VRE se recomienda: 1) aislar a los pacientes infectados o colonizados con VRE, 2) utilizar batas y guantes monouso; lavarse las manos con jabón antiséptico tras quitarse los guantes, 3) dedicar equipamiento completo (termómetro, estetoscopio,...) exclusivo para la habitación donde están los pacientes colonizados, 4) evitar contacto con superficies ambientales (pomos de las puertas,...) tras haberse quitado los guantes.

### Factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por VRE

Los pacientes con hospitalización prolongada, especialmente en UCI, con enfermedad subyacente severa (transplante, neutropenia, inmunosupresión, dializados,...), con cirugía en área gastrointestinal o urológica y con infecciones nosocomiales previas tratadas con múltiples antibióticos (cefalosporinas y vancomicina especialmente) son los candidatos a padecer infecciones por VRE<sup>22,26</sup>.

### Características de los VRE

Se han descrito 5 tipos de VRE (VanA, VanB, VanC, VanD y VanE). Las cepas con fenotipo VanA (generalmente son *E. faecium*, aunque también se han visto en *E. faecalis* y otras especies de enterococos) presentan un alto nivel de resistencia tanto a vancomicina (CMI>64 mg/l) como a teicoplanina (CMI>16). Esta resistencia es inducible por ambos antibióticos, es decir, cuando estos microorganismos se ponen en contacto con vancomicina o teicoplanina producen una nueva proteína de membrana denominada VanA que es la que condiciona que no sean efectivos. Los determinantes genéticos de la proteína VanA están localizados en plásmidos que son fácilmente transferibles por conjugación de una cepa resistente a otra sensible. Las cepas con fenotipo VanB (generalmente son *E. faecium*) presentan niveles inferiores de resistencia a vancomicina (CMI

entre 16 y 256) y son sensibles a teicoplanina (CMI<1). Esta resistencia también es inducible pero está mediada cromosómicamente, por lo cual es mucho más difícil de transferir que la anterior. El fenotipo VanC presenta bajo nivel de resistencia a vancomicina (CMI 8-32) y son sensibles a teicoplanina (CMI<1). Esta resistencia es constitutiva, no transferible, mediada cromosómicamente y la presentan unas especies de enterococos (*E. gallinarum*, *E. casseliflavus* y *E. flavescens*) de forma natural pero su aislamiento en muestras humanas es un hecho excepcional. Hoy en día, se conoce muy poco de los fenotipos VanD y VanE<sup>25</sup>.

### Detección en el laboratorio de VRE

El método de referencia, para detectar la resistencia a vancomicina, recomendado por la NNCLS es el de dilución en agar, considerándose cepas sensibles a vancomicina aquellas que tienen CMI  $\leq 4$  y resistentes aquellas con CMI  $\geq 32$ . Para teicoplanina se considera que una cepa es resistente si la CMI es  $\geq 32$  y sensible si la CMI es  $\leq 8$ . Pocos laboratorios pueden utilizar este método en su rutina diaria. Cuando se utiliza la técnica de difusión con disco (mucho más frecuente en la mayoría de los laboratorios que el método de dilución en agar) se consideran cepas de VRE aquellas cuyo halo de inhibición es  $\leq 14$  mm. Son enterococos sensibles a vancomicina aquellos cuyo halo es  $\geq 17$  mm. Los halos de 15 y 16 mm se consideran intermedios. Para la teicoplanina se considera que una cepa es resistente si el halo es  $\leq 10$  mm y es sensible si el halo es  $\geq 14$  mm. En cuanto a los métodos comerciales de dilución en caldo (Vitek, MicroScan,...) no eran inicialmente demasiado fiables por lo que inicialmente se desaconsejó su uso<sup>23</sup>. Para la detección rápida de resistencia a vancomicina la NCCLS ha recomendado el *screening* con placas de infusión cerebrocorazón (BHI) con vancomicina a 6 mg/l, obteniendo una sensibilidad de la técnica del 100% y una especificidad del 96-99%.

### Tratamiento

En muchas ocasiones es muy difícil determinar si el aislamiento de enterococos necesita tratamiento (por ejemplo en

las bacteriemias polimicrobianas o en las infecciones mixtas de la cavidad abdominal o de heridas infectadas)<sup>25</sup>.

Las 2 especies de enterococos más frecuentemente aisladas en muestras clínicas difieren significativamente en su sensibilidad a antibióticos y en su virulencia. *E. faecalis* representa aproximadamente el 80% de los enterococos aislados y raramente (<2%) son resistentes a ampicilina o vancomicina. El 20% restante suelen ser *E. faecium* (en USA, en 1995 el 69% eran ampicilina resistentes y el 28% eran resistentes a vancomicina).

La antibioterapia óptima para las infecciones serias (endocarditis, meningitis,...) por VRE no está bien establecida. Hay que tener en cuenta que la mayoría de VRE son *E. faecium* que mostraban previamente resistencia a la ampicilina (que recordamos es el antibiótico de elección para las cepas sensibles). No obstante la mayoría de las cepas de *E. faecalis* resistentes a vancomicina y algunas de las cepas de *E. faecium* resistentes a vancomicina son susceptibles a concentraciones de ampicilina (si la CMI es  $\leq 64$  mg/l) que son alcanzables en nuestro organismo con dosis altas (20-30 gr/día), por lo que la ampicilina debería ser la base del tratamiento de estas cepas (añadir aminoglucósido en caso de endocarditis y tras demostración de sinergia *in vitro*)<sup>25</sup>.

Aunque teicoplanina se ha mostrado *in vitro* activa frente a los fenotipos VanB, éstos son mucho menos frecuentes que los VanA, y no hay suficiente experiencia para recomendar su uso.

Nitrofurantoína o fosfomicina son buenas alternativas en infecciones del tracto urinario en las que no podemos administrar ampicilina ni glicopéptidos.

Se han utilizado multitud de diversas y variadas combinaciones de antibióticos para tratar diferentes infecciones por VRE con resultados variados.

Quinupristina-dalfopristina (Q/D) es una estreptogramina recientemente aprobada por la FDA para el tratamiento de infecciones por VRE, que sean sensibles a Q/D (la mayor parte de los *E. faecium* son

sensibles a Q/D pero los *E. faecalis* son sistemáticamente resistentes a Q/D)<sup>27-29</sup>.

El linezolid es una oxazolidinona activa *in vitro*, aunque no bactericida, frente a VRE, que está pendiente de la aprobación de la FDA. Hay pequeñas series de pacientes tratados en los que fue efectivo<sup>30</sup>, incluso algún caso de fallo de tratamiento con Q/D ha respondido con linezolid<sup>27,33</sup>. En un estudio, en fase III, fue eficaz en el 88,6% de 145 pacientes con infecciones por VRE.

Hasta que podamos disponer de los 2 últimos antibióticos citados conviene tener en cuenta la experiencia de otros autores<sup>31</sup>. Así en una revisión de 100 aislamientos de VRE (todos eran *E. faecium*, aislados entre 1993) encontraron que 28 producían infección (6 bacteriemias, 9 infecciones de herida quirúrgica, 7 infecciones del tracto urinario, 4 peritonitis, 2 abscesos pélvicos y 2 infecciones de partes blandas). El autor concluye que las bacteriemias asociadas a línea endovascular pueden ser tratadas retirando la vía simplemente; que las infecciones de herida quirúrgica, las de partes blandas y los abscesos se curan con desbridamiento y drenaje quirúrgico sin antibióticos específicos frente a VRE. Las infecciones del tracto urinario se resuelven con nitrofurantoina y retirando la sonda urinaria.

## OTROS MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES

En España hemos sido pioneros en la comunicación de brotes nosocomiales de infecciones por *Acinetobacter sp* multirresistente, hasta el punto que se ha editado un libro recogiendo estas experiencias. La casuística es muy variable de un hospital a otro, siendo muy escasa, por no decir anecdótica, en el nuestro. No obstante, en los últimos 5 años hemos padecido 2 pequeños brotes (2-3 casos cada brote) de infecciones por *Acinetobacter* multirresistentes. En un brote solo disponíamos de imipenem para tratar a estos pacientes mientras que en el otro ni siquiera imipenem era efectivo y hubo que recurrir a la colistina por vía sistémica. Las cepas de *Acinetobacter* multirresistentes fueron introducidas al trasladar pacientes de UCIs

de otros hospitales, sin notificación previa de que estaban infectados por estas cepas.

Cada vez aislamos más cepas de *Enterobacter cloacae* desreprimidas que hiperproducen la betalactamasa cromosómica AmpC, lo que confiere resistencia a cefotaxima (uno de los antibióticos más utilizados en nuestro centro). Cefepime, piperacilina y imipenem pueden ser betalactámicos efectivos frente a estas cepas.

La *Pseudomonas aeruginosa* tiene mucha facilidad para desarrollar resistencia frente a cualquier antibiótico que se administre al paciente. Hemos aislado algunas cepas que, al igual que *Acinetobacter* multirresistentes, sólo son sensibles a colistina.

*Stenotrophomonas maltophilia* es otro de los microorganismos que cada vez aparecen con más frecuencia y es multirresistente.

Estos 4 microorganismos citados previamente, plantean, hoy en día, más problemas terapéuticos que los GISA y VRE.

Desde hace años se conoce la existencia de cepas de *E. coli* y *Klebsiella* que producen BLEAs (betalactamasas de espectro ampliado capaces de hidrolizar a la cefotaxima, ceftazidima y aztreonam) y que no deberían ser tratadas con cefalosporinas. En España se desconoce cuál es la prevalencia de estas cepas; actualmente se está realizando un estudio multicéntrico hospitalario para recoger cepas sospechosas y poder conocer la respuesta.

## RESUMEN

Simplificando podemos afirmar que hay 2 factores modificables en la práctica clínica para disminuir los brotes de infecciones nosocomiales por microorganismos multirresistentes.

El primero es tratar de que no aparezcan estos microorganismos, reduciendo la presión antibiótica innecesaria sobre ellos. Esto se consigue no prescribiendo antibióticos ante por ejemplo: meningitis agudas linfocitarias sugestivas de víricas, cuadros febriles no filiados y sin grave compromiso del paciente, faringoamigdalitis no estreptocócicas, bronquitis agudas, resultados

de laboratorio que informan sobre aislamientos de microorganismos que no tienen significación clínica.... Hoy en día disponemos de pruebas de laboratorio (cuyos resultados se emiten en el plazo de 1 hora) que son muy discriminativas cuando se sospecha una infección en discernir si es bacteriana o vírica<sup>32</sup>. Su utilización racional debería contribuir a evitar el mal uso de los antibióticos. Cuando se decida utilizar un antibiótico, habrá que plantearse la recogida previa de muestras para cultivo. El antibiótico se dará a dosis altas y durante el menor tiempo posible. Se utilizará el antibiótico que tenga el espectro más reducido posible. Una vez conocidos los resultados del cultivo o/y antibiograma, habrá que valorar el cambio a otro antibiótico de espectro más reducido, menos tóxico y más barato, caso de ser posible.

El segundo factor es limitar la propagación de estas cepas por el hospital. Una buena higiene y una buena infraestructura hospitalaria son muy importantes. Pero lo realmente importante es que todo el personal que trabaja en los hospitales sea consciente de lo importante que es lavarse las manos. Semmelweis demostró como muchas mujeres fallecían por infecciones puerperales transmitidas por personal sanitario que no se lavaba las manos. Sus compañeros tardaron décadas en aceptar la evidencia. Aprendamos de errores pasados y lavémonos las manos antes y después de explorar a cada paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. BOUZA E, COSÍN J y Grupo Cooperativo para el Estudio de la Infección. Estudio de Prevalencia hospitalaria y consumo de antibióticos. *Med Clin (Barc)* 1986; 87: 353-358
2. Boletín de la O.M.S. 1983; 61: 423-433.
3. GÓMEZ J. La política de antibióticos en los hospitales de España: papel del consultor de infecciones para su optimación. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 300-301.
4. WALDVOGEL FA. *Staphylococcus aureus*. En: *Principles and practice of Infectious Diseases*. Mandell, Bennet and Douglas (fourth edition, 1995) Edit Churchill Livingstone, 1754-1784.
5. LOWY FD. *Staphylococcus aureus* Infections. *N Engl J Med* 1998; 339: 520-532.
6. Reduced Susceptibility of *Staphylococcus aureus* to Vancomycin Japan, 1996. *MMWR* 1997; 46: 624-626.
7. VELDHUIJZEN I, BRONZWAER S, DEGENER J and EARSS participants. European antimicrobial resistance surveillance system (EARSS): susceptibility testing of invasive *Staphylococcus aureus*. *European communicable disease bulletin* vol 5, n<sup>o</sup> 3, Marzo 2000.
8. CERCENADO E, SANCHEZ-CARRILLO C, ALCALA L, BOUZA E. Current status of resistance of *Staphylococcus* in Spain. 4th National Study (1996). Work Group on the Study of *Staphylococcus*. *Rev Clin Esp* 1997;197 (Suppl 2): 12-18.
9. TENOVER F. Implications of Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 1999; 43 (Suppl): S 3-7.
10. HIRAMATSU K, ARITAKA N, HANAKI H, KAWASAKI S, HOSODA Y, HORI S. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: dissemination of heterogeneously resistant strains in Japanese hospital. *Lancet* 1997; 350: 1670-1673.
11. BIERBAUM G, FUCHS K, LENZ W, SZEKAT C, SAHL HG. Presence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 691-696.
12. KANTZANOU M, TASSIOS PT, TSELENI-KOTSOVILI A, LEGAKIS NJ, VATOPOULOS AC. Reduced susceptibility to vancomycin of nosocomial isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 729-731.
13. FRANCHI D, CLIMO MW, WONG AH, EDMOND MB, WENZEL RP. Seeking vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* among patients with vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1566-1568.
14. TENOVER FC, LANCASTER MV, HILL BC, STEWARD CD, STOCKER SA, HANCOCK GA et al. Characterization of staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin and other glycopeptides. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1020-1027.
15. ROTUN SS, McMATH V, SCHOONMAKER J, MAUPIN PS, TENOVER FC, HILL BC et al. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin isolated from a patient with fatal bacteremia. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 147-149.
16. SMITH TL, PEARSON ML, WILCOX KR, CRUZ C, LANCASTER MV, ROBINSON-DUNN B. Emergence

- of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Eng J Med* 340: 493-501.
17. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin Illinois, 1999. *MMWR* 2000; 48: 1165-1167.
  18. Update: *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin United States. *MMWR* 1997; 46: 813-815.
  19. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin United States. *MMWR* 1997; 46: 765-766.
  20. CDC. Interim guidelines for prevention and control of staphylococcal infection associated with reduced susceptibility to vancomycin. *MMWR* 1997; 46: 626-628,635-636.
  21. CLIMO MW, PATRON RL, ARCHER GL. Combinations of vancomycin and beta-lactams are synergistic against staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1747-1753
  22. GARCIA-GARROTE F, CERCENADO E, ALCALA L, BOUZA E. In vitro activity of the new glycopeptide LY333328 against multiply resistant gram-positive clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2452-2455.
  23. HAWLEY HB, ELDER BL. Multiple-drug resistant enterococci: laboratory identification, prevention and treatment. *Antimicrob Infect Dis Newsletter* 1997, 16: 65-68.
  24. CERCENADO E. Resistencia de los enterococos a antibióticos glucopeptídicos. *Rev Clin Esp* 1995; 195 (Monografía 4): 22-26.
  25. GOOSENS H. Spread of vancomycin-resistant enterococci: differences between the United States and Europe. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 546-551.
  26. KWAN KEW LAI. Treatment of vancomycin-resistant *E. faecium* infections. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2579-2584.
  27. CARMELI Y, SAMORE MH, HUSKINS C. The association between antecedent vancomycin treatment and hospital-acquired vancomycin-resistant enterococci: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2461-2468.
  28. AESCHLIMANN JR, ZERVOS MJ, RYBAK MJ. Treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* with RP 59500 (quinupristin-dalfopristin) administered by intermittent or continuous infusion, alone or in combination with doxycycline, in an in vitro pharmacodynamic infection model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2710-2717.
  29. BOUZA E, GARCIA-GARROTE F, CERCENADO E, MARIN M, DIAZ MS *Pseudomonas aeruginosa*: a survey of resistance in 136 hospitals in Spain. The Spanish *Pseudomonas aeruginosa* Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43: 981-982.
  30. MURRAY BE. Drug Therapy: Vancomycin-resistant enterococcal infections. *N Engl J Med* 2000; 342: 710-721.
  31. McNEIL SA, CLARK NM, CHANDRASEKAR PH, KAUFFMAN CA. Successful treatment of vancomycin-resistant *E. faecium* bacteremia with linezolid after failure of treatment with synergicid (Quinupristin/Dalfopristin). *Clin Infect Dis* 2000 ;30: 403-404.
  32. GARCÍA DE VIEDMA D, MARIN M, CERCENADO E, ALONSO R, RODRIGUEZ-CREIXEMS M, BOUZA E. Evidence of nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* cross-infection in a neonatology unit analyzed by three molecular typing: *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 816-820.