

## **AUTORES**

Dra. Marta López Socas (1)  
Dr. Raúl Arego Bedevia (2)  
Dr. Rodolfo Navarro Patou (3)  
Dra. Amarilys Restoy (4)

(1) Especialista de I Grado en Ortopedia y Traumatología. Profesor Instructor de la FCMM.  
(2) Especialista de I Grado en Pediatría. Profesor Instructor de la FCMM.  
(3) Especialista de I Grado en Ortopedia y Traumatología.  
(4) Especialista de I Grado en Microbiología.

## **RESUMEN**

Se realiza una revisión de los conceptos y conocimientos actualizados sobre la resistencia antimicrobiana, sus mecanismos y factores predisponentes pues es éste un fenómeno alarmante, que preocupa a la comunidad científica. Estudiamos el comportamiento de la sepsis en el servicio de Ortopedia del Hospital Militar de Matanzas, en el período comprendido de enero del 2003 a enero del 2005, en cuanto a gérmenes más frecuentes, sensibilidad y resistencia a los antimicrobianos disponibles.

### **DeCS:**

#### **RESISTENCIA MICROBIANA A LAS DROGAS**

**SEPSIS**/etiología

**SEPSIS**/quimioterapia

#### **ORTOPEDIA**

**PROCEDIMIENTOS ORTOPÉDICOS**/efectos adversos

**ANTIBIÓTICOS**/uso terapéutico

**HUMANO**

**ADULTO**

## **INTRODUCCIÓN**

El incremento de la resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno que alarma a la totalidad de los investigadores. Es evidente que este aumento acelerado y desmedido de la resistencia a los antimicrobianos en bacterias que causan importantes infecciones humanas y la salida de esta resistencia del medio hospitalario a la comunidad constituyen una amenaza a la salud pública mundial. (1,2,3). Se describe el tratamiento de las infecciones bacterianas como un arma evolutiva de la raza humana, pero como evolución al fin, cada vez que se introduce un nuevo antimicrobiano, la resistencia se desarrolla, tal fue el caso de la Penicilina con el Estafilococo resistente (productor de penicilinaasa), surgiendo entonces el Meticillin y la Flucoxacina, que controló la situación momentáneamente, pues años después aparecieron los primeros Estafilococos Meticillin resistentes (2, 4, 5, 6, 11)

Con el objetivo de profundizar y actualizar los conocimientos relacionados con los mecanismos de

resistencia, su transmisión y agentes biológicos involucrados se realiza este estudio pues el conocimiento limitado de este tópico, repercute significativamente en la calidad de la asistencia médica, y no resulta raro en la practica diaria preguntarnos ¿por que?

¿La Pseudomona Enterobacter y Klebsiella brindan resistencia a las cefalosporinas como Cefotaxime, Ceftriaxone y Ceftaxidima?

¿Los G+ ( Estreptococos y Estafilococos muestran resistencia a Macrolidos, Tetraciclinas y Quinolonas?

¿En la herida quirúrgica existen patógenos resistentes a múltiples drogas?

Avalando estos postulados mostramos el comportamiento de la sepsis en el Servicio de Ortopedia del Hospital Militar de Matanzas, en el período comprendido de enero del 2003-enero del 2005, en cuanto gérmenes más frecuentes y su sensibilidad y resistencia a los antimicrobianos disponibles. Para garantizar la calidad de nuestro estudio se revisaron los últimos artículos, utilizando nuestra propia biblioteca con la base de datos Cochrane, Medline y el buscador Google, desde los años 2000-2005. Introdujimos el término RESISTENCIA ANTIMICROBIANA y seleccionamos los artículos relevantes por su calidad científica y metodológica.

## DISCUSION

La resistencia de los antimicrobianos puede ser IN VIVO (Clínica y Microbiológica) e IN VITRO. (2, 3, 7, 8)

IN VIVO:

**Resistencia Clínica:** puede ser explicada como insuficiencia para alcanzar una concentración antimicrobiana que inhiba el crecimiento de los microorganismos en un tejido o liquido en particular

**Resistencia Microbiológica:** tiene 2 tipos: Innata y Adquirida

**Innata:**

Es el atributo inherente de una especie en particular que posee barreras naturales evitando que el fármaco alcance su objetivo, o la falta de susceptibilidad natural a la droga. Ej.: la resistencia natural del Enterococo a las Cefalosporinas. La resistencia intrínseca de la bacteria depende del tamaño y naturaleza del antibiótico, impermeabilidad de la pared, membrana y formación de Biofilms. (4,5)

Las bacterias son IMPERMEABLES a algunos antibacterianos, dependiendo de su pared. Las 3 estructuras de la pared que las hacen impermeables son los Lipolisacaridos (LPS) los canales de porinas y la capa de peptidoglicano. Los LPS están cargados negativamente y funcionan como barreras para los antibacterianos con igual carga. Las porinas son canales de proteínas que permiten la entrada y salida de desechos además de las drogas. Cambios en su forma, número o pérdida impiden su entrada, el grosor de la capa de peptidoglicano también funciona como barrera. La membrana celular interviene en la impermeabilización, pues es necesario el uso del transporte activo para atravesarla. Las bacterias GRAM- son resistentes a la VANCOMICINA, puesto que ésta no puede atravesar los canales de porinas debido su alto peso molecular (6, 7, 9, 10). Estos organismos con resistencia innata por fortuna son menos virulentos y tienden a reproducirse más lentamente, pero son resistentes a múltiples antibióticos y se presentan mas comúnmente en hospitales donde existe una gran Presión de Selección (organismos sensibles son eliminados y sobreviven los resistentes). La poca acción de las Quinolonas sobre los gérmenes se ha desarrollado siguiendo los pasos de la Presión de Selección (9,10)

**BIOLILMS:** Son comunidades de bacterias sesiles unidas irreversiblemente a un sustrato y embebidas en una matriz de polímeros extracelulares llamada glucocalix 21, la resistencia se atribuye a su lento crecimiento y al retraso de la penetración del fármaco a través del glucocalix 21 (4,7,8). Pueden formarlas, GRAM+, como Estafilococo Aureus y epidermidis GRAM- ,como Pseudomonas e incluso hongos(Candida) ( 9-12)

## Adquirida

Refleja un verdadero cambio en la composición genética de una bacteria, por lo que la droga que una vez era efectiva llega a ser inefectiva. Se produce por mutaciones genéticas espontáneas, que conducen a cambios en las bases del DNA, generando alteraciones del RNA y en las proteínas producidas, que están involucradas en el sitio de acción, o en el proceso metabólico que el antibacteriano inactiva. (10, 11,13)

Las mayores estrategias usadas por las bacterias para evitar la acción de los antibacterianos son las siguientes. (9,12-16)

### 1) Producción de enzimas:

Se producen enzimas exógenas o endógenas, que destruyen el anillo blactámico como las β lactamasas. Ej.: penicilinasas, otras, lo inactivan como la cloranfenicol tansacetilato producida por el H influenzae (inactiva el cloranfenicol) y las que modifican la droga, acetilasas, que modifican el amino glucósido fuera de la célula acetilando sus aminoácidos libres, que se unen al receptor ribosomal, impidiendo su acción, siendo éste el mecanismo principal de resistencia a aminoglucósidos. Existen tipos especiales de β lactamasa:

La EBLS hidroliza las penicilinas y Cefalosporinas de la 3ra. generación, se inactiva por el Ácido Clavulanico y aparecen en Klebsiella, Enterobacter, Acinetobacter baumannii y Pseudomonas, además de gérmenes comunitarios tales como Salmonella y Shiguella.

Amp C es otra enzima que hidroliza una amplia gama de drogas incluyendo Penicilinas y Cefalosporinas de la 3 RA generación con la diferencia de que no se inactiva por el Ácido Clavulanico o Cefamicinas, se encuentra en Pseudomonas y Enterobacter

La Cpk es un nuevo tipo de enzima, resistente a Carbapenemicos, Ciprofloxacina Aminoglucósidos y Cefepime. Imaginen esto, una Klebsiella resistente a los químicos más eficaces para combatirla.

### 2) Permeabilidad reducida

Las alteraciones de los constituyentes de la pared celular conducen a una disminución de la permeabilidad y, por lo tanto, sensibilidad disminuida a la droga. Estas alteraciones ocurren por trastornos en los canales de Porinas y de la pared celular.

#### **Canales de Porinas**

Son canales de proteínas que permiten la entrada de la droga, se encuentran en la pared, perdidas, cambios en el número y forma de las porinas, disminuye la entrada del fármaco a la célula. Los cambios en ella le confieren resistencia a Quinolonas, Aminoglucósidos e Imipenen (Pseudomonas).

#### **Pared celular:**

La pared celular de GRAM-, le brinda protección, por ser gruesa y mejor estructurada, siendo menos permeables que los GRAM +, la reducción del transporte activo de la pared le confiere resistencia a drogas que necesitan de él, como amino glucósidos y fosfocina. Existen drogas que se modifican fuera de la célula y no pueden atravesar estos canales como Aminoglucósidos.

### 3) Bomba de Eflujo

El mecanismo de eflujo ocurre normalmente en las células bacterianas y se usa para eliminar productos de desechos, pero por mutaciones en su conformación la bacteria es capaz de eliminar el químico. Se acepta este mecanismo como innato también. Los GRAM+ (Estreptococo y Estafilococo), muestran resistencia a Macrólidos, Tetraciclinas, Cloranfenicol, Quinolonas y blactamicos por este mecanismo .Los GRAM- , pueden usarlo como la Pseudomona y Enterobacter.

#### 4) Alteración del sitio de acción

Se produce un evento mutacional intrínseco en el sitio de acción, para crear uno nuevo con afinidad reducida al antibacteriano. Ej.: alteración en el sitio de acción en la pared celular es el mecanismo fundamental de resistencia a la Penicilina del *Streptococo*.

#### 5) Alteración de vías metabólicas

Algunos antibacterianos trabajan sobre enzimas de las vías metabólicas, pudiendo desarrollar una nueva vía que desvía el efecto de las drogas, haciéndolas inefectivas. Ejemplo: El *Enterococo* se hace resistente a la Vancomicina, alterando sus vías metabólicas.

#### 6) Mecanismo de resistencia múltiple

Es común para los organismos manifestar resistencia usando una combinación de los mecanismos arriba mencionados. Ej.: la inactividad de Carbapenicos a la *Pseudomonas* se debe a la producción de  $\beta$ -lactamasas, aumento de la bomba de eflujo y cambios de la pared celular (Porinas).

Patógenos resistentes a múltiples drogas. (13-5)

##### 1. *Enterococo* resistente a Vancomicina:

Cuando es resistente se hace muy agresivo, siendo susceptible sólo a los nuevos antibióticos como el Linezolid, Quinupristin- Dalfopristin y nuevas Quinolonas.

##### 2. *Acinetobacter Baumannii*

Frecuente como agente en infecciones nosocomiales, es un GRAM-, al adquirir resistencia múltiple sólo sensible a la Tigeciclina (Tetraciclina de 3 generación) y otros nuevos antibacterianos.

##### 3. *Stafilococo áureo* Meticillin resistente (MRSA )

Tiene 2 tipos de cepas: sensibles a la Vancomicina (VISA) y las resistentes a la Vancomicina (VRSA), también llamada superbacteria cuyo tratamiento es con nuevos antibióticos tales como Tigeciclina, Linezolid y Quinupristin-Dalfopristin.

### TRANSMISIÓN DE LA RESISTENCIA A OTRAS BACTERIAS

La resistencia se transmite de una bacteria a otra siguiendo el principio darwiniano de sobrevivir el más apto. A este fenómeno se le conoce con el nombre de Transferencia o Diseminación , y se realiza por mecanismos de:

1). **Conjugación:** Es mediada por DNA circular, nombrado plásmido, que se puede autorreplicar, común en GRAM-(*Enterococo*), siendo transmitido de GRAM- a GRAM+ y viceversa, incluso de bacterias a Hongos.

2) **Transformación:** La bacteria toma del medio DNA libre producto de la desintegración de otras bacterias y lo incorpora a su estructura genética.

3) **Transducción:** El DNA bacteriano con genes de resistencia es transferido a otra bacteria dentro de un virus bacteriófago que infecta a otra célula.

4) **Transposición:** (Transposones, Integrones y Genes Cassettes)

Son pequeños elementos de DNA móvil, capaces de mediar la transferencia de DNA, eliminándose e insertándose en el DNA cromosomal y en los plasmidos y son los llamados transposones.

Los Integrones son también elementos genéticos, pero poseen un sitio attI con un DNA adicional, en forma de gen cassette.

Genes cassettes son elementos genéticos discretos que pueden existir libres y que se mueven de un sitio a otro. Son estructuras que se insertan y reemplazan a otro gen ya construido en los Integrones y son vistos como partes de éstos.

## **ANÁLISIS DEL COMPORTAMIENTO DE LA SEPSIS EN EL SERVICIO DE ORTOPEDIA DEL HOSPITAL MILITAR DE MATANZAS. ENERO 2003-2005.**

En el período estudiado se reportaron un total de 87 pacientes, apareciendo como principales gérmenes responsables de la sepsis:

Estafilococo Coagulasa positivo	26 pacientes	30 %
E Coli:	17 pacientes	20%
Klebsiella	13 pacientes	15%
Enterobacter	12 pacientes	14%
Pseudomona	11 pacientes	13%
Proteus	6 pacientes	7%

### **Distribución según el año**

#### **AÑO 2003**

Se reportaron un total de 19 pacientes, el Estafilococo Coagulasa Positivo resultó el germen más frecuente en 7 pacientes ( 37 % ), seguido de la E Coli: 5 pacientes ( 26%) y el Enterobacter con 3 pacientes para un 16 %.

#### **AÑO 2004**

Se comportó de forma similar al 2003, pues predominó el Estafilococo Coagulasa Positivo con 12 pacientes

#### **AÑO 2005**

Predominó la sepsis por KLEBSIELLA en	10 pacientes	27%
Seguidos de E. Coli en	8 pacientes	22%
Estafilococo Coagulasa positivo	7 pacientes	19%

### **Sensibilidad y Resistencia por Gérmenes**

#### **1) Estafilococo Coagulasa Positivo**

Mostró mayor sensibilidad a	Amikacina	19 pctes.	73%
	Vaconmicina	16 pctes.	62%
La mayor resistencia a:	Penicilina	20 pctes.	77%
	Eritromicina	13 pctes.	58%

- **E. Coli**

Mostró mayor sensibilidad a	Amikacina	15 ptes.	88%
	Imipene	12 ptes.	71%
	Ciproflox.	12 ptes.	71%
	Ceftriaxone	10 ptes.	59%
La mayor resistencia a	Tetraciclina	8 ptes.	47%

- **Klebsiella**

Sensibilidad significativa	Amikacina e Imipene	10 pacientes	77%
----------------------------	---------------------	--------------	-----

Llama la atención la resistencia a la Cefotaxima y el Ceftriaxone.

En 10 y 9 pacientes con 77%- 69 % respectivamente.

- **Enterobacter**

Resultó más sensible a	Amikacina	11 ptes.	92 %
	Gentamicina	8 ptes.	67 %
Mayor resistencia	Tetraciclina	8 ptes.	67 %
	Cloranfenicol	7 ptes.	58 %

### 5) **Pseudomona**

El 100% sensibilidad a la AMIKACINA			
Elevada resistencia	Tetraciclina	10 ptes.	91 %
	Kanamicina	9 ptes.	82 %

- **Proteus**

Mayor sensibilidad	Amikacina	5 ptes.	83 %
	Gentamicina	4 ptes.	67 %
Gran resistencia	Cloranfenicol	4 ptes.	67 %

## CONCLUSIONES

Existe elevada resistencia a Tetraciclina, Cloranfenicol y Sulfas, por su uso prolongado en el tiempo. Comienza un alza en la resistencia a Cefotaxima, Ceftriaxon e Ciprofloxacina, por su uso indiscriminado. El Estafilococo Coagulasa Positivo resulta altamente resistente a Penicilina, muy sensible a la Vancomicina y Amikacina. La Pseudomona es resistente de forma significativa a la Ciprofloxacina, pero ésta es muy eficaz en: Entero-Bacter, E. Coli, Klebsiella. El Imipene muestra hasta el momento poca resistencia, pues su uso es aún más limitado. En este estudio la amikacina resultó ser el antimicrobiano de mayor sensibilidad a todos los gérmenes.

## RECOMENDACIONES

Uso racional de los antimicrobianos. Sólo cuando sea necesario, teniendo en cuenta la sensibilidad de cada germen a los diferentes antimicrobianos. No utilización de antimicrobianos humanos en terapia animal (pues aumenta el potencial de resistencia). Cumplir estrictamente las medidas de asepsia y antisepsia, en las intervenciones quirúrgicas, curas y otros procedimientos. Chequeo microbiológico periódico del personal que interviene en la actividad quirúrgica.

¡PREVENCIÓN!

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wickens H, Wade P. Understanding antibiotic resistance. *Pharmac J* 2005; 274: 501-04
2. Barbosa TM, Levy SB. The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. *Drug Resistance Updates* 2000; 3: 303-11.
3. Centers for Disease Control and Protection. Protecting the nation's health in an era of globalization: CDC's global infectious disease strategy. 2004 <http://www.cdc.gov/globalidplan/>. Accessed May 27, 2005.
4. Rodney D, Costerton W. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganism. *Clin Microbiol Rev* 2004; 15: 167-93.
5. NCCLS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: fourteenth informational supplement. NCCLS document M100-S14. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne PA 19087-1898, USA; 2004.
6. Walsh C. Antibiotics that act on cell wall biosynthesis. In: *Antibiotics actions, origins, resistance*. Washington DC: Am Soc Microbiol 2003: 23-49.
7. Todar K. *Bacterial Resistance to Antibiotics*. USA: University of Wisconsin-Madison; 2005.
8. Center for International Development. *Antibiotic Resistance: Global Policies and Options*. Harvard University; 2000. <http://www.cid.harvard.edu/cidabx/abxbackground.htm>
9. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. Fourteenth Informational Supplement. Villanova, PA ; 2004
10. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*. 6 ed. Approved Standard M7-A6. Villanova, PA; 2003
11. Estrada B. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the Community. *Infect Med* 2001; 18(10):452.
12. Chambers HF. The Changing Epidemiology of *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: (2).
13. Engelman JJ, Fraimous HS, Abrutyn J. Pathogens resistant to antimicrobial agents: Epidemiology, molecular, mechanism and management.
14. Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 20-51.
15. Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides and Linezolid. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 479-501.
16. Kaye KS, Engelman JJ, Fraimous HS, Abrutyn J. Pathogens resistant to antimicrobial agents: Epidemiology, molecular, mechanism and management. *Infect Dis North Am* 2004; 18: 467-511

## **SUMMARY**

We made a review of the updated concepts and knowledge on the antimicrobial resistance, its mechanisms and predisposal factors, because this is an alarming phenomenon, obsessing the scientific community. We studied sepsis behaviour at the orthopaedic service of the Military Hospital of Matanzas, during the period from January 2003 to January 2005, taking into account the most frequent germs, sensibility and resistance to the available antimicrobials.

### **MeSH:**

**DRUG RESISTANCE, MICROBIAL**

**SEPSIS/etiology**

**SEPSIS/drug therapy**

**ORTOPEDICS**

**ORTHOPEDICS PROCEDURES/adverse effects**

**ANTIBIOTICS/therapeutic use**

**HUMAN**

**ADULT**

## **CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO**

López Socas M, Arego Bedevia R, Navarro Patou R, Restoy A. Resistencia antimicrobiana. Análisis del comportamiento de la sepsis en el servicio de Ortopedia. Hospital Militar de Matanzas. Años 2003-2005. Rev méd electrón [Seriada en línea] 2007; 29(3). Disponible en [URL: http://www.cpimtz.sld.cu/revista%20medica/ano%202007/vol3%202007/tema15.htm](http://www.cpimtz.sld.cu/revista%20medica/ano%202007/vol3%202007/tema15.htm) [consulta: fecha de acceso]