

Bacterias multirresistentes: Tratamientos disponibles

QF. Katherine Gómez*

Resumen:

Por más de 60 años, las drogas antibacterianas han sido consideradas como la panacea para curar infecciones, si su uso es apropiado, y si la infección fue adquirida en la comunidad o en el ámbito hospitalario. El desarrollo de la resistencia es un proceso evolutivo normal para los microorganismos, pero se acelera por la presión ejercida por el uso generalizado de fármacos antibacterianos. Las cepas resistentes son capaces de propagar y difundir, donde hay incumplimiento de las medidas de prevención y control de infecciones.

La resistencia antimicrobiana (AMR) comprende una amplia gama de agentes infecciosos, es una creciente amenaza para los países y en múltiples sectores de salud pública. Cada vez más, los gobiernos de todo el mundo están empezando a prestar atención a un problema tan grave que pone en peligro los logros de la medicina moderna, especialmente en aquellos puntos donde el paciente se encuentra en situación crítica, y la clínica no es orientadora hacia un patógeno específico. El tratamiento rápido con antimicrobianos puede suponer para el paciente crítico infectado, la diferencia entre la curación y la muerte o la discapacidad crónica.

Palabras clave: bacterias multirresistentes, infección intrahospitalaria, *Klebsiella pneumoniae*, Unidad de Cuidados Intensivos.

Abstract:

For over 60 years, antibacterial drugs have been considered as a panacea to cure infections if their use is appropriate, and if the infection was acquired in the community or in hospitals. The development of resistance is a normal developmental process for microorganisms, but is accelerated by the pressure exerted by the widespread use of antibacterial drugs. Resistant strains are able to propagate and disseminate, where there is non-compliance with prevention and infection control.

Antimicrobial resistance (AMR) comprises a wide range of infectious agents, it is a growing threat to many countries and public health sectors. Increasingly, governments around the world are beginning to pay attention to such a serious problem that threatens the achievements of modern medicine, especially in

areas where the patient is in critical condition, and the clinic is not guiding to a specific pathogen. Prompt treatment with antimicrobials can make the affected critical patients, the difference between healing and death or chronic disability.

Palabras clave: Drug Resistance, Multiple, Bacterial, Cross Infection, *Klebsiella pneumoniae*, Intensive Care Units

Fecha de recibido: 20/7/2015

Fecha de aceptado: 15/12/2015

Correspondencia: Katherine Gómez: kjoce@hotmail.com

Introducción

Las Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS) son un problema de salud pública importante debido a la frecuencia con que se producen, la morbilidad y mortalidad que provocan y la carga que imponen a los pacientes, al personal sanitario y a los sistemas de salud. Con frecuencia, las IAAS son difíciles de tratar porque son causadas por microorganismos resistentes a los antibióticos.¹

Debido al aumento de publicaciones de artículos por parte de la prensa referidos a la detección de nuevas bacterias multirresistentes en los hospitales de nuestro país, es que la autora se pregunta cuál es la situación a nivel nacional, cuales son las bacterias multirresistentes que producen mayor mortalidad en el ámbito intrahospitalario y cuáles son los tratamientos farmacológicos disponibles.

Según encuestas nacionales recientes de prevalencia de IAAS y datos de los programas de seguimiento de la bacteriemia hospitalaria de varios países europeos,

se estima que estas infecciones afectan, en promedio a 1 de cada 20 pacientes hospitalizados, lo que corresponde a un total anual de 4,1 millones de pacientes; de estos se estima que unos 37.000 pacientes fallecen cada año en la Unión Europea.¹

En América Latina, a pesar de que la infección hospitalaria es una causa importante de morbilidad y mortalidad, se desconoce la carga de enfermedad producida por estas infecciones. Los datos de que se dispone son de trabajos puntuales, que reflejan situaciones específicas de los servicios de salud o, en el mejor de los casos, de algunos países.¹

Marco teórico

Aspectos generales

La resistencia antibiótica es la capacidad de un microorganismo para resistir los efectos de un antibiótico. La misma puede ser natural o adquirida. La resistencia natural es aquella propia del género o especie bacteriana, por ejemplo la resistencia a vancomicina en bacilos Gram negativos o la resistencia a penicilina en enterobacterias. La resistencia adquirida aparece como consecuencia de mecanismos

bioquímicos codificados a nivel cromosómico o por diversos elementos móviles (por ejemplo: plásmidos). Esta última posibilidad añade mayor gravedad al problema, pues la diseminación del correspondiente elemento móvil favorece la aparición de brotes nosocomiales, determinando la emergencia en los últimos años de patógenos panresistentes frente a los que nos hemos quedado prácticamente sin posibilidades terapéuticas³

Con la presión de selección ejercida por el uso indiscriminado de los antibióticos, se pueden seleccionar bacterias multirresistentes ya que en una población de bacterias que está produciendo una infección o forma parte de la flora normal puede coexistir bacterias portadoras de algún gen de resistencia que al ser enfrentadas a un determinado antibiótico sobreviven. A su vez si estas bacterias tienen un mecanismo de resistencia codificado en un elemento genético móvil, este se puede transferir a otras especies de bacterias relacionadas.³

*Química Farmacéutica. Participante de la Maestría en Farmacología Clínica

Esta resistencia es un fenómeno que ha sido creado por el modo de vida del ser humano y el uso indiscriminado de antibióticos, no solo en la medicación contra las enfermedades, sino también en su uso masivo en ámbitos de la industria alimentaria, en los criaderos de aves de corral, las granjas de ganado bovino, porcino, ovino y equino y en los cultivos masivos de peces. Existen microorganismos que producen Infecciones que por su naturaleza pueden ser consideradas comunes y que pueden convertirse en enfermedades de curso fatal, exactamente como la situación que se vivía en periodos inmediatamente anteriores al advenimiento de la penicilina, alrededor de los años 1940.³

El uso y el abuso de los antimicrobianos durante los últimos 70 años han producido un aumento incesante del número y de los tipos de microorganismos resistentes a estos medicamentos, con el consiguiente aumento de la mortalidad, de la morbilidad y de las discapacidades.³

Existe preocupación mundial ante la creciente resistencia a los antibióticos que se registra tanto en agentes que infectan a pacientes institucionalizados como a los que adquieren la enfermedad en la comunidad. Actualmente se observa un resurgimiento de las infecciones bacterianas y virales. Aunque se trata de un fenómeno biológico general, la adquisición de genes de resistencia por prácticamente todos los patógenos bacterianos más relevantes, es

una de las causas que contribuyen a ese fenómeno.²

La distribución de las bacterias productoras de BLEE (betalactamasas de espectro extendido) y los *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SAMR) es ahora más alta en la población general que en los establecimientos hospitalarios encontrándose dispersas en áreas medioambientales de lo más diversas.

La etiología de las infecciones nosocomiales ha presentado variaciones a través del tiempo, siendo en un inicio predominantemente por gérmenes Gram positivos como *Streptococcus* spp. Y *Staphylococcus* spp. Con la introducción de nuevos antimicrobianos disminuyeron las infecciones por estos organismos y fueron los bacilos Gram negativos los que ocuparon el sitio de las infecciones nosocomiales más frecuentes. Las infecciones por bacilos Gram negativos del tipo de las enterobacterias y bacilos Gram negativos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* ocupan un lugar crucial en pacientes críticamente enfermos.

La selección de bacterias resistentes es un proceso complejo y progresivo que se ha observado en la mayoría de las especies bacterianas luego del uso prolongado e inadecuado de diferentes antibióticos. Ya se han reconocido más de 100 genes de resistencia, cromosómicos o plasmídicos, que pueden transferirse en-

tre bacterias de la misma especie o de una especie a otra.³ Diversos factores han contribuido al proceso de selección de bacterias resistentes como lo es el aumento exponencial del consumo de antibióticos, así como la estrategia de la industria farmacéutica procurando en cada nuevo fármaco ampliar su espectro de acción. También influye la sobrevida de individuos con enfermedades crónicas que requieren hospitalizaciones y antibioterapias prolongadas, o el uso de técnicas invasivas en esos pacientes y en inmunodeprimidos.²

Importancia de la aparición de carbapenemasas y especialmente de KPC

Las enzimas KPC (*Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemasa) pueden ser confundidas con BLEEs, dado que también confieren resistencia a cefalosporinas y son parcialmente inhibidas por ácido clavulánico y tazobactam. Se suma a esto, el hecho de que la susceptibilidad a carbapenems puede verse solamente parcialmente reducida. Este efecto de “enmascaramiento” probablemente haya contribuido a la diseminación de cepas productoras de KPC, dado que al ser los carbapenémicos la primera línea de antibióticos para combatir las cepas productoras de BLEE, muchas de estas pueden haber sido enfrentadas a carbapenems con el consiguiente fallo terapéutico.³

Objetivo

Los objetivos planteados fueron, conocer que sucede a nivel na-

cional con las infecciones causadas por bacterias multirresistentes, determinar cuáles son las bacterias causantes de infecciones multirresistentes, conocer cuál es la mortalidad asociada a infecciones por KPC en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) e identificar el tratamiento disponible a nivel nacional e internacional

Materiales y métodos

Se realizó una revisión sistemática. Las bases de datos utilizadas a nivel internacional son: PubMed y la Base de Datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

En Pubmed, disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, se emplean como palabras clave: mortality, klebsiella pneumoniae carbapenemase, intensive care unit, treatment available.

Los criterios de inclusión fueron 5 años, humanos, free full text y se consideró de exclusión a aquellos artículos de cuya lectura del resumen surja que no tienen relación con el tema a analizar

En la Organización Mundial de la Salud (OMS), disponible en: <http://www.who.int> se realiza búsqueda con las palabras clave: multirresistencia, infecciones intrahospitalaria

A nivel nacional se realiza búsqueda en la Cátedra de enfermedades infecciosas, disponible en: <http://www.infectologia.edu.uy/> y Ministerio de Salud Pública (MSP)

disponible en <http://www.msp.gub.uy/publicacion/C3%B3n/indicadores-nacionales-de-referencia-de-infecciones-hospitalarias-2013>. En estas se emplean como palabras clave: bacterias multirresistentes e infecciones intrahospitalarias. Se consideró como criterios de inclusión: 5 años, artículos relacionados con el tema a analizar y como criterios de exclusión, no incluir aquellos artículos de cuya lectura del resumen surja que no tienen relación con el tema a analizar

En Pub Med se realizan 2 búsquedas: en la primera “(mortality klebsiella pneumoniae carbapenemase) AND intensive care unit”, partiendo de 121.970 artículos en PubMed se ingresan 4 artículos (Tabla 1); en la segunda búsqueda “(klebsiella pneumoniae carbapenemase) AND treatment available” partiendo de 333.355 artículos se llegan luego de colocar los límites a 6 artículos, incluyéndose en el estudio 4 (Tabla 2). De la búsqueda realizada en la base de datos de la OMS se incluye un artículo.

Resultados

Farmacorresistencia, Importancia de la resistencia a los antimicrobianos para la salud pública, Disponible en: http://www.who.int/drugresistance/AMR_Importance/es/

Finalmente, en la base de datos del MSP se obtienen indicadores de referencia nacional que se exponen en las tablas 3 y 4.

Discusión

Los tipos de microorganismos que causan infecciones en el ser humano y los animales son muy numerosos, por lo que las estrategias de prevención y tratamiento de las enfermedades deben estar adaptadas a los factores de riesgo de infección y a las opciones terapéuticas disponibles. En la Tabla 5 se enumeran algunas de las especies cuya resistencia es más preocupante desde el punto de vista de la salud pública.⁹

En la última década, se ha observado la emergencia de multirresistencia en importantes patógenos comunitarios como *Mycobacterium tuberculosis* y *Streptococcus pneumoniae*. Agentes importantes como *Neisseria meningitidis* experimentaron cambios en su susceptibilidad, mostrando una sensibilidad disminuida a la penicilina. Estudios de epidemiología molecular han documentado la rápida diseminación de clones resistentes de un país y de un continente a otro. La lista de bacterias multirresistentes recuperadas de infecciones intrahospitalarias no cesa de ampliarse, siendo su manejo problemático aún con los antibióticos más nuevos y potentes. *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, y enterobacterias multirresistentes, son agentes que normalmente no infectan al paciente ambulatorio, pero que comprometen el éxito de intervenciones quirúrgicas, implan-

Discusión

continúa...

tes, trasplantes de órganos, y diversos procedimientos médicos.²

Recientemente se ha publicado¹¹ una propuesta para la definición estandarizada de multirresistencia —adquirida— en enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, 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 extrema⁹ y las que son resistentes a todos los antimicrobianos disponibles, panresistentes⁹

Las formas clínicas de las infecciones por enterobacterias productoras de BLEE varían según el contexto epidemiológico⁹. Las infecciones de carácter endémico y las aparecidas fuera del entorno de las unidades de cuidados intensivos (UCI) se localizan preferentemente en el tracto urinario. Los brotes en la UCI frecuentemente consisten en infecciones graves, relacionadas con catéteres vasculares y del tracto respiratorio. Los microorganismos productores de BLEE son responsables de infecciones graves como bacteriemia, neumonía nosocomial, peritonitis, infecciones urinarias, quirúrgicas y meningitis. Podríamos decir que casi cualquier órgano o cavidad corporal puede ser infectado por una enterobacteria resistente.

E. coli, y en menor grado *Klebsiella* y *Enterobacter*, causan la

mayor parte de las infecciones extraintestinales por enterobacterias multirresistentes y se encuentran entre los patógenos más virulentos de este grupo.⁹

La bacteriemia se asocia típicamente a determinadas puertas de entrada, como catéteres venosos centrales, Infecciones Tracto Urinario (ITU), neumonías o infecciones intraabdominales. En pacientes cirróticos no es raro que ocurra sin puerta de entrada evidente (bacteriemia primaria), como también sucede en pacientes neutropénicos.⁹

Las ITU producidas por enterobacterias BLEE-positivas son cada vez más frecuentes⁹ y a su vez también una de las causas de sepsis por gramnegativos en pacientes hospitalizados. La neumonía y la bacteriemia (de cualquier origen) son las infecciones más graves que pueden desencadenar un shock séptico con fracaso multiorgánico, llegando a tasas de mortalidad asociadas de hasta el 50%.⁹

***Klebsiella pneumoniae* productora de KPC**

Klebsiella pneumoniae es un patógeno oportunista responsable de muchas infecciones nosocomiales incluyendo septicemia, infecciones del tracto urinario y neumonía, especialmente en individuos inmunocomprometidos. Las infecciones nosocomiales son causadas por cepas resistentes a múltiples fármacos *K. pneumoniae*, principalmente β -lactamasas productoras

(BLEE) de espectro extendido. Las β -lactamasas de espectro extendido son enzimas a menudo susceptibles a clavulánico que pueden hidrolizar oximiinocefalosporinas (cefotaxima, cefotaxidima, ceftriaxona, cefepima) y monobactams, pero no cefamicinas y carbapenems.⁸

Los carbapenems se utilizan a menudo para el tratamiento de infecciones causadas por los productores de *K. pneumoniae* BLEE. Sin embargo, esta especie ha presentado un mecanismo eficiente de la resistencia a carbapenems, conocidos como *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasas (KPC), que se detectó inicialmente en los Estados Unidos e Israel y más tarde en otros países⁶. En Brasil, las enzimas KPC se han descrito desde 2007 cuando se reportaron originalmente en aislamientos de *K. pneumoniae* de Recife.⁸

Se trata de una clase de betalactamasas, detectada en Carolina del Norte en 1996 designándose como KPC-1 por identificarse por primera vez en *Klebsiella pneumoniae*, codificada en el gen *bla_{KPC}*. Desde ese entonces variantes de esta enzima se han detectado a nivel mundial (KPC-1/2 a KPC-11) La naturaleza móvil del elemento genético codificador de KPC, Tn4401, que se encuentra en un plásmido, ha contribuido a la propagación de esta enzima que actualmente ha sido identificada en numerosas Enterobacterias así como en *Pseudomonas* sp y *Salmonella* sp.³

Los genes bla han sido identificados en largos plásmidos que varían en el tamaño y estructura. Estos plásmidos acarrean generalmente resistencia a los aminoglucósidos y han sido asociados con otros genes de betalactamasas como el gen blaCTXM-15. Hasta 7 tipos de betalactamasas fueron encontrados asociados con blaKPC en un único aislamiento de *K.pneumoniae*.³

Sin embargo, la diseminación de las cepas parece ser más importante que la diseminación de los plásmidos como lo evidencia el hecho que prácticamente el 70% de las cepas recolectadas por los CDC de EEUU al igual que los aislamientos en Grecia, Israel, Noruega, Brasil y Argentina, son de una misma clona, ST258, el clon hiper-epidémico de *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC-2.3 En América del Sur fue reportada inicialmente en *K. pneumoniae* en 2006 y subsecuentemente en varias especies de enterobacterias y en varios países como Colombia, Argentina, Brasil y más recientemente en Uruguay.³

Las infecciones causadas por Enterobacteriaceae productoras de carbapenemasas están aumentando en todo el mundo, especialmente en unidades de cuidados intensivos, y se han asociado con altas tasas de mortalidad. Sin embargo, lo que demuestra de manera inequívoca es la causalidad de estas infecciones y la muerte en pacientes en estado crítico. Los pacientes

colonizados con enterobacterias productoras carbapenemasas tienen en promedio un 1,79 veces mayor peligro de morir en la UCI de los pacientes no colonizados, principalmente debido a un aumento de la duración de la estancia.⁵

La resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a la mayoría de los antibióticos va en aumento. La tigeciclina se ha considerado como una de las pocas opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de bacterias resistentes a múltiples fármacos.⁶

Los aislamientos de KPC-PK fueron resistentes a múltiples fármacos⁷, sólo mostraron suficiente susceptibilidad a (tasa de susceptibilidad: 98,8% para la colistina y 96,3% para la tigeciclina) colistina y tigeciclina. Sin embargo, RPKP (rmtB-positive *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*); muestra mucho más severos fenotipos de resistencia a múltiples fármacos en comparación con RNKP rmtB-negative *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*.⁷ Con respecto a antibióticos aminoglucósidos, todo RPKP, sin duda, mostró resistencia de alto nivel, mientras que la mayoría de RNKP eran todavía susceptibles al menos a uno de ellos (88,9% para amikacina; 72,2% para netilmicina; 47,2% para la gentamicina)⁷. Además, RPKP aislados demostraron tasas significativamente más bajas de susceptibilidad a la fosfomicina (8,5% para RPKP frente a 88,9%

para RNKP, $P < 0,01$) y minociclina (6,7% para RPKP frente a 52,8% para RNKP, $P < 0,01$).⁷

Hoy en día, la KPC-KP (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*); es un importante patógeno hospitalario, y su propagación en todo el mundo los hace una gran amenaza para los tratamientos a base de antibióticos disponibles en la actualidad.

La tigeciclina, colistina, aminoglucósidos, son agentes que se recomiendan para las infecciones graves causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas. Sin embargo, a pesar de la buena actividad in vitro de la colistina y tigeciclina frente a la mayoría de estas cepas, datos clínicos sobre su eficacia in vivo son bastante limitados. La aparición de resistencia a la tigeciclina y resistencia a la colistina durante el tratamiento con estos agentes es otro tema a considerar. Los aminoglucósidos pueden servir como agentes antimicrobianos eficaces en el tratamiento de infecciones KPC-KP. El surgimiento de resistencia en KPC-KP para aminoglucósidos, amenaza la viabilidad de esta opción terapéutica y limita más las opciones disponibles. Los posibles reservorios ambientales para RPKP comprenden las superficies ambientales incluyendo equipos médicos en las inmediaciones de los pacientes, zonas comunes, y las manos contaminadas del personal médico en turno.⁷

Conclusión

De la búsqueda realizada surge que no se cuenta con datos nacionales centralizados sobre cuáles son las bacterias multirresistentes causantes de infecciones más frecuentes de nuestro país.

Se obtuvieron datos de las tasas de las infecciones en las Unidades de Cuidados Intensivos:

- Tasas de Neumonías asociadas a ventilador (NAV)=9.6 (por mil)
- Tasas de bacteriemias relacionadas a Catéter Venoso Central (CVC) (BRC)=1.9 (por mil)
- Tasa de infecciones urinarias asociadas a Sonda Vesical (SV), (Infecciones Tracto Urinario)=5.6 por mil
- De 2042 infecciones hospitalarias, se reportaron 69 bacteriemias secundarias.
- Tasa de bacteriemia secundaria en Infecciones Hospitalarias: 3,7%
- La neumonía y la bacteriemia (de cualquier origen) son las infecciones más graves que pueden desencadenar un shock séptico con fracaso multiorgánico, llegando a tasas de mortalidad asociadas de hasta el 50%.

Los pacientes colonizados con enterobacterias productoras de carbapenemasas tienen en promedio 1,79 veces mayor peligro de morir en la UCI de los pacientes no colonizados, principalmente debido a un aumento de la duración de la estancia.⁵

La tigeciclina, colistina, aminoglucósidos, son agentes que se recomiendan para las infecciones graves causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas.

Las cepas de enterobacterias productoras de carbapenemasas de tipo KPC se han diseminado por todo el mundo, encontrándose actualmente cepas en nuestro país, afectando a los pacientes en el medio nosocomial, presentando gran capacidad de diseminación, debido a su codificación en plásmidos. Este mecanismo de resistencia puede ser de difícil identificación y la resolución de las infecciones ocasionadas por estos microorganismos productores de carbapenemasas puede estar comprometida dado el escaso arsenal terapéutico con el que contamos. Por otra parte tienen claros factores de riesgo vinculados a los cuidados de la salud en áreas cerradas y con procedimientos invasivos así como al uso de antibioterapia previa.

La multiresistencia bacteriana constituye un desafío diagnóstico y terapéutico dado las escasas opciones que tenemos y obliga optimizar el uso de los antimicrobianos disponibles así como a realizar combinaciones sinérgicas de los mismos o no, pero que en cierta medida han demostrado eficacia. Es un problema mayor en el ámbito de los cuidados de la salud no sólo nosocomial sino a nivel comunitario y global sin dudas relacionado con la necesidad imperiosa de racionalización del uso de los antimicrobianos así como otras medidas de control de infecciones.

t **Tabla 1:** Artículos ingresados en la Búsqueda 1 en PubMed

Total artículos	Artículos incluidos según criterios
4	<p>1- Dautzenberg MJ, Wekesa AN, Gniadkowski M, Antoniadou A, Giamarellou H, Petrikos GL, Skiada A, Brun-Buisson C, Bonten MJ, Derde LP: The association between colonization with carbapenemase-producing enterobacteriaceae and overall ICU mortality: an observational cohort study. Crit Care Med. 2015 Jun;43(6):1170-7. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25882764</p>
	<p>2- Lin YT, Wang FD, Chan YJ, Fu YC, Fung CP: Clinical and microbiological characteristics of tigecycline non-susceptible Klebsiella pneumoniaebacteremia in Taiwan. BMC Infect Dis. 2014 Jan 1;14:1. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24380631</p>
	<p>3- Sbrana F, Malacarne P, Viaggi B, Costanzo S, Leonetti P, Leonildi A, Casini B, Tascini C, Menichetti F. Carbapenem-sparing antibiotic regimens for infections caused by Klebsiella pneumoniaecarbapenemase-producing K. pneumoniae in intensive care unit. Clin Infect Dis. 2013 Mar;56(5):697-700. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23155147</p>
	<p>4- Steinmann J, Kaase M, Gatermann S, Popp W, Steinmann E, Damman M, Paul A, Saner F, Buer J, Rath P. Outbreak due to a Klebsiella pneumoniae strain harbouring KPC-2 and VIM-1 in a German university hospital, July 2010 to January 2011. Euro Surveill. 2011 Aug 18;16(33). pii: 19944. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21871227</p>

Tabla 2: Artículos ingresados y excluidos en la Búsqueda 2 en P

Artículos incluidos según criterios inclusión	Artículos excluidos
<p>1- Jun-Jie Li, Zi-Ke Sheng, Mei Deng, Sheng Bi, Fei-Shu Hu, Hai-Feng Miao, Zhong-Kang Ji, Ji-Fang Sheng, and Lan-Juan Li: Epidemic of Klebsiella pneumoniae ST11 Clone Coproducing KPC-2 and 16S rRNA Methylase RmtB in a Chinese University Hospital. BMC Infect Dis. 2012 Dec 23;12:373. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23259910</p>	<p>5- Pittalis S, Ferraro F, Puro V. NDM-1: the superbug?, Infez Med. 2011 Dec;19(4):224-34. Review. Italian. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22212161</p>
<p>2- Cabral AB, Melo Rde C, Maciel MA, Lopes AC: Multidrug resistance genes, including bla(KPC) and bla(CTX)-M-2, among Klebsiella pneumoniae isolated in Recife, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2012 Oct;45(5):572-8. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23152339</p>	<p>6- Struelens MJ, Monnet DL, Magiorakos AP, Santos O'Connor F, Giesecke J. New Delhi metallo-beta-lactamase 1-producing Enterobacteriaceae: emergence and response in Europe. Euro Surveill. 2010 Nov 18;15(46). pii: 19716. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21144431</p>
<p>3- Zagorianou A, Sianou E, Iosifidis E, Dimou V, Protonotariou E, Miyakis S, Roilides E, Sofianou D. Microbiological and molecular characteristics of carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae endemic in a tertiary Greek hospital during 2004-2010. Euro Surveill. 2012 Feb 16;17(7). pii: 20088 Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22370015</p>	
<p>4- Won SY, Munoz-Price LS, Lolans K, Hota B, Weinstein RA, Hayden MK; Centers for Disease Control and Prevention Epicenter Program: Emergence and rapid regional spread of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Clin Infect Dis. 2011 Sep;53(6):532-40. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21865189</p>	

Tabla 3: Control de infecciones hospitalarias. Indicadores de referencia nacional. Unidad de cuidados intensivos adultos. Año 2013 ⁴

Uruguay	NAV	NDV	Tasa NAV (por mil)	Razón de utilización de respirador
Todos los hospitales	544	56831	9.60	0.50

NAV: Número de Neumonías asociadas al ventilador

NDV: Número de días de ventilación mecánica

Uruguay	NBR CVC	Días paciente CVC	Tasa BRC (por mil)	Razón de utilización CVC
Todos los hospitales	150	76885	1,9	0,70

NBR CBC: Número de bacteriemias relacionadas a CVC

CVC: Catéter venoso central

BRC: Bacteriemia asociada a CVC

Uruguay	NSV (ITU)	Días SV	Tasa ITU asociada a SV (por mil)	RV SV
Todos los hospitales	515	91785	5,60	0,80

De 2042 infecciones hospitalarias, se reportaron 69 bacteriemiias secundarias. Tasa de bacteriemia secundaria en IH: 3,7%

t **Tabla 4:** Listado de las Infecciones Hospitalarias reportadas más frecuentes en Uruguay ⁴

Sitio de Infección Hospitalaria	Número	Proporción (%)
Infecciones gastrointestinales	58	2,8
Traqueobronquitis purulenta	579	28,3
Neumonía (asociada o no a respirador)	559	27,4
Infección del tracto urinario sintomática (relacionada o no a SV)	199	9,8
Bacteriuria asintomática	324	15,9
Infecciones del sistema cardiovascular	58	2,8
Bacteriemia (relacionada o no a CVC)	171	8,4

t **Tabla 5:** Bacterias cuya resistencia es más preocupante desde el punto de vista de la salud pública

Bacterias adquiridas medio extrahospitalario	Bacterias adquiridas medio hospitalario
Escherichia Coli	Acitenobacter baumannii
Mycobacterium tuberculosis	Enterococcus faecium y E. faecalis
Neisseria gonorrhoeae	Escherichia Coli y Klebsiella pneumoniae
Salmonella typhi	Pseudomonas aeruginosa
Staphylococcus aureus	Staphylococcus aureus
Streptococcus pneumoniae	Stenotrophomonas maltophilia

continúa...

Bibliografía

1. Vigilancia epidemiológica de las infecciones asociadas a la atención en salud. Módulo I Organización Panamericana de la Salud. Marzo 2010, Disponible en URL: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=21399&Itemid, Rev 10/06/2015
2. Resistencia a los antibióticos de patógenos bacterianos aislados de infecciones sistémicas, Disponible en URL: <http://www.smu.org.uy/publicaciones/rmu/1998v2/art3.htm>, Rev 10/06/2015
3. Dres. Daniela Paciel, Verónica Seija, Jimena Prieto, Rafael Vignoli, Julio Medina, Eduardo Savio. Enterobacterias productoras de KPC (Klebsiella pneumoniae carbapenemasa) Rev. Tendencias, 2011, URL disponible en: http://www.infectologia.edu.uy/images/stories/pdf/publicaciones/biomedicas/tendencias/KPC_pacieletal.pdf
4. Ministerio de Salud Pública (MSP), URL disponible en http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/INDICADORES%20URU%20UCI%20NAR%202013.pdf, Rev, 10/06/2015
5. Jun-Jie Li, Zi-Ke Sheng, Mei Deng, Sheng Bi, Fei-Shu Hu, Hai-Feng Miao, Zhong-Kang Ji, Ji-Fang Sheng, and Lan-Juan Li: Epidemic of Klebsiella pneumoniae ST11 Clone Coproducing KPC-2 and 16S rRNA Methylase RmtB in a Chinese University Hospital. BMC Infect Dis. 2012 Dec 23;12:373. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23259910>
6. Lin YT, Wang FD, Chan YJ, Fu YC, Fung CP: Clinical and microbiological characteristics of tigecycline non-susceptible Klebsiella pneumoniaebacteremia in Taiwan. BMC Infect Dis. 2014 Jan 1;14:1. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24380631>
7. Jun-Jie Li, Zi-Ke Sheng, Mei Deng, Sheng Bi, Fei-Shu Hu, Hai-Feng Miao, Zhong-Kang Ji, Ji-Fang Sheng, and Lan-Juan Li: Epidemic of Klebsiella pneumoniae ST11 Clone Coproducing KPC-2 and 16S rRNA Methylase RmtB in a Chinese University Hospital. BMC Infect Dis. 2012 Dec 23;12:373. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23259910>
8. Cabral AB, Melo Rde C, Maciel MA, Lopes AC: Multidrug resistance genes, including bla(KPC) and bla(CTX)-M-2, among Klebsiella pneumoniae isolated in Recife, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2012 Oct;45(5):572-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23152339>
9. Organización Mundial de la Salud (OMS), URL disponible en: http://www.who.int/drugresistance/AMR_Importance/es/, Rev 10/06/2015
10. María Carmen Fariñasa, y Luis Martínez-Martínez, Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii y otros bacilos gramnegativos no fermentadores, Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31(6):402-409, Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-infecciones-causadas-por-bacterias-gramnegativas-90207103>
11. Magiorakos, A. Srinivasan, R. B. Carey, Y. Carmeli, M. E. Falagas, C. G. Giske, S. Harbarth, J. F. Hindler, G. Kahlmeter, B. Olsson-Liljequist, D. L. Paterson, L. B. Rice, J. Stelling, M. J. Struelens, A. Vatopoulos, J. T. Weber and D. L. Monne. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance A.-P. URL disponible en: [http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)61632-3/pdf](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)61632-3/pdf), Rev 10/06/2015