

Resistencia antibiótica en bacilos Gram negativos, cocáceas Gram positivas y anaerobios. Implicancias terapéuticas.

Introducción

La resistencia antimicrobiana en bacterias patógenas u oportunistas es un fenómeno progresivo que aparece luego de la introducción de los diferentes antimicrobianos, se desarrolla y se comporta en forma acumulativa en diferentes especies, tiende a la multiresistencia, y es detectable tanto en los hospitales como en la comunidad (tabla 1).

Tabla 1. Algunos ejemplos de emergencia de resistencia antimicrobiana.

En la comunidad	
• Gonococo	Resistencia a penicilina (presente en Chile).
• <i>Salmonella</i> serotipo Typhi	Multiresistencia (no observado en Chile).
• <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Multiresistencia (de baja frecuencia en Chile).
• <i>Shigella</i> sp	Multiresistencia (relevante en Chile).
• <i>Escherichia coli</i> (como agente de ITU)	Resistencia a ampicilina y cotrimoxazol (presente en Chile).
• Neumococo	Resistencia a penicilina y en una fracción de los casos a cefalosporinas (presente en Chile).
• <i>Haemophilus influenzae</i>	Resistencia a ampicilina (presente en Chile).
• <i>Moraxella catharralis</i>	Resistencia a ampicilina (presente en Chile).
• <i>Staphylococcus aureus</i>	Resistencia a penicilina (presente en Chile).
• <i>Plasmodium</i> sp	Resistencia a diferentes antimaláricos.
En hospitales	
• <i>Staphylococci</i>	Resistencia a cloxacilina y multiresistencia (presente en Chile). Resistencia a vancomicina (no descrito en Chile).
• Enterococo	Resistencia a beta-lactámicos, aminoglucósidos y vancomicina (descrito en Chile).
• Bacilos Gram negativos entéricos y no fermentadores	Resistencia a beta-lactámicos, aminoglucósidos, quinolonas, cotrimoxazol, etc (presente en Chile).

La capacidad de resistir el efecto de algún antimicrobiano está presente en forma infrecuente en una población bacteriana antes de la exposición al compuesto. La frecuencia de este fenómeno es muy baja y oscila entre 10^{-6} a 10^{-7} (una bacteria dotada con la capacidad de resistir un compuesto determinado cada un millón o 10 millones de individuos en una población). Ante una exposición al

producto, estas bacterias resistentes **son seleccionadas**, manteniendo su capacidad replicativa y reemplazando a la población original con una nueva población resistente. Los individuos resistentes no son más virulentos que los originales y en algunos casos, su capacidad replicativa es más lenta. Por ello, si se suspende la presión selectiva, la población nativa recoloniza al paciente y reemplaza luego de algún tiempo a la población resistente. Esto explica porque la resistencia antimicrobiana es más infrecuente en la comunidad pero común en los hospitales, lugar donde la presión selectiva nunca cesa. Una serie de factores facilita además, la diseminación horizontal de esta resistencia.

La transformación de la resistencia antibiótica desde un fenómeno bacteriano infrecuente a uno común, obedece mayoritariamente a las prácticas de uso irracional de antibióticos, tanto a nivel comunitario como nosocomial. La bacteria posee la capacidad de resistir pero su expansión obedece básicamente a conductas de la especie humana (tabla 2). La presión selectiva sobre las especies bacterianas en la comunidad puntualmente involucra a algunos pocos pacientes, sin embargo es recurrente y continúa a través de los años lo que permite la sobrevida de las bacterias resistentes en la comunidad. Una causa complementaria de resistencia bacteriana en la comunidad, está constituida por la transferencia de bacterias resistentes seleccionadas mediante la utilización de antimicrobianos en la industria pecuaria con el objetivo de mejorar la ganancia económica de la producción. Este factor no está prohibido en Chile, a diferencia de las regulaciones que rigen a algunos países desarrollados.

Tabla 2. Actitudes médicas y culturales que favorecen el uso irracional de antimicrobianos.

- Uso de la prescripción médica como sedante para el propio médico y la familia.
- Uso de antibióticos para evitar llamadas telefónicas y facilitar viajes de fin de semana.
- Uso de antibióticos en cuadros respiratorios virales .
- Uso indiscriminado de antibióticos en cuadros de diarrea aguda.
- Uso indiscriminado de penicilina en consultas de urgencia por odinofagia y fiebre.
- Profilaxis quirúrgica indiscriminada.
- Presión maternal por lograr algún tratamiento antibiótico para los hijos.
- Falta de capacitación y/o desconocimiento del tema en el cuerpo médico.
- Promoción y presión farmacéutica.
- Ausencia histórica de regulaciones en la venta libre de antimicrobianos*.
- Utilización de antimicrobianos para mejorar el crecimiento del ganado o de la producción avícola.
- Sobornos que estimulan la venta de antimicrobianos ("canela").

*modificada el año 2000

Resistencia antimicrobiana

La resistencia antimicrobiana puede ser explicada por numerosos mecanismos (Tabla 3). Los mecanismos de resistencia más caracterizados y además prevalentes en bacterias Gram positivas y negativas, corresponden a sistemas enzimáticos de degradación o a modificaciones estructurales de la pared celular o de los sitios blanco en el citoplasma o DNA. Para los antibióticos más utilizados (beta-lactámicos), la resistencia en bacilos Gram negativos es predominantemente enzimática y en cócáceas Gram positivas, predominantemente estructural.

Resistencia en Bacilos Gram negativos. Característicamente la resistencia a los compuestos beta-lactámicos y aminoglicósidos es explicada fundamentalmente por mecanismos enzimáticos que facilitan la degradación de estos antibióticos.

Tabla 3. Mecanismos generales de resistencia antibiótica en bacterias.

Modificación enzimática del antibiótico.

- Beta-lactamasas
- Enzimas modificantes de aminoglicósidos.
- Cloranfenicol acetil-transferasa.

Cambios en la permeabilidad a antibióticos por mutaciones en porinas.

- Mutación en porina D2 en *Pseudomonas aeruginosa* (resistencia a carbapenems).

Modificaciones en el sitio de ataque del antibiótico.

- Cambios de afinidad a penicilina en las proteínas ligantes a penicilina (PBP).
- DNA girasa (resistencia a quinolonas por mutaciones en subunidades de DNA girasa).
- Modificaciones ribosomales (resistencia a aminoglicósidos).
- Modificaciones ribosomales cruzadas (MLS, resistencia cruzada a macrólidos, lincosamidas y estreptogramina).
- Reemplazo de D-alanina por D-lactato en la cadena pentapéptida terminal del péptidoglicano (resistencia a vancomicina).

Mecanismos de eflujo.

- Bombas de eflujo para tetraciclina, cloranfenicol, quinolonas, beta-lactámicos, eritromicina u otros compuestos.

Transporte inefectivo.

- Deficiente captación de aminoglicósidos en anaerobios.
-

Beta-lactamasas. Las beta-lactamasas constituyen un amplio grupo de enzimas que tienen la capacidad de hidrolizar uno o más compuestos beta-lactámicos.

Numerosos estudios han permitido agrupar las beta-lactamasas en 4 grupos moleculares (A-D). Dos de estos grupos (C y A), son prevalentes e importantes en bacilos Gram negativos comunitarios o nosocomiales y serán revisados con mayor detalle en este artículo. En general estos grupos difieren en la ubicación de sus genes (cromosomal *versus* plasmidial), en la forma en que se logra un mayor espectro antimicrobiano (por mutaciones que llevan a una mayor síntesis *versus* mutaciones en el sitio activo), en la posibilidad de inhibir su actividad por inhibidores de beta-lactamasas y en las especies asociadas (Tabla 4). Se debe recordar que los esquemas presentados en este artículo tienen un propósito docente y han sacrificado numerosos detalles y excepciones para dar mayor claridad.

Las beta-lactamasas del grupo C son normalmente inducibles por diferentes beta-lactámicos (ampicilina, amoxicilina y algunas cefalosporinas) lo que permite la aparición de resistencia hacia estos compuestos. Mutaciones en genes regulatorios de esta enzima permiten una desrepresión y la síntesis en ausencia de inducción (típicamente en hospitales) con la aparición de cepas

hiperproductoras en las especies portadoras de estas enzimas (Tabla 4). Las cantidades sintetizadas permiten una resistencia ante cefalosporinas de cualquier generación y estas cepas sólo permanecen susceptibles a carbapenems. Las especies característicamente asociadas a este patrón corresponden a *P. aeruginosa*, *Enterobacter* sp, *Citrobacter freundii* y *Serratia* sp.

Tabla 4. Algunas diferencias relevantes entre beta-lactamasas de los grupos A y C.

Variable	Beta-lactamasas grupo C	Beta-lactamasas grupo A
Ubicación preferente de genes codificantes	Cromosomal	Plasmidial
Especies asociadas y escenario epidemiológico	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> sp, <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Serratia</i> sp. Escenario nosocomial.	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>H. influenzae</i> . Escenario comunitario o nosocomial.
Ampliación del espectro	Por mutaciones que desregulan síntesis de la enzima y permiten una hiperproducción de la enzima. Cambio cuantitativo.	Por mutaciones complementarias en sitio activo de la enzima. Cambio cualitativo.
Efecto de inhibidores de beta-lactamasas	Sin efecto	Efecto inhibitorio
Perfil de resistencia	En caso de hiperproducción: resistencia a todo tipo de cefalosporinas, incluyendo ceftazidima. Se mantiene sensibilidad a carbapenems. Si no hay hiperproducción se mantiene sensibilidad a ceftazidima.	Al menos dos estados. Comunitario y nosocomial. i) En la comunidad enzimas TEM1, TEM2 o SHV1 permiten conferir resistencia amoxicilina y algunas cefalosporinas de primera generación. ii) En el Hospital, selección de cepas con BLEE con resistencia a cefalosporinas de cualquier generación. Se mantiene sensibilidad a carbapenems y a inhibidores de beta-lactamasas.
Implicancias en las alternativas* y en su costo	Carbapenems (u otro compuesto no beta-lactámico). Costo diario 80.000 pesos.	Mayor diversidad de alternativas. A nivel comunitario (TEM1-2 o SHV1) cefalosporinas de segunda o tercera generación o amoxicilina-clavulánico. En hospitales carbapenems o cefalosporinas con inhibidores de beta-lactamasas (40.000 a 80.000 pesos diarios).

*en ausencia de alternativas con otras familias

El fenómeno de hiperproducción se puede reconocer fácilmente porque el aislado aparece resistente a ceftazidima en el antibiograma. Las combinaciones

con inhibidores no son efectivas. Desde el punto de vista terapéutico, la presencia de cepas hiperproductoras de beta-lactamasas, condena rápidamente a los hospitales al uso de carbapenems, compuestos de alto valor intrínscico, sin la posibilidad de alternativas intermedias, exceptuando el uso de otras familias de antimicrobianos si es que el antibiograma lo permite.

Las beta-lactamasas del grupo A se asocian típicamente a *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *H. influenzae* y *Neisseria gonorrhoeae* y generalmente sus genes residen en plasmidios (excepto en *K.pneumoniae*) (Tabla 4). El incremento en el espectro sobre los compuestos beta-lactámicos no ocurre en este caso por razones estequiométricas (mayor cantidad), sino que por mutaciones adicionales sobre el sitio activo de la enzima, que mejoran la actividad de la enzima y a diferencia del grupo C, el cambio es cualitativo y no cuantitativo. Al menos 2 grandes líneas evolutivas o filogenéticas de estas enzimas se han descrito y ellas corresponden a las enzimas de los grupos TEM y SHV.

Las cepas comunitarias de estas especies que son resistentes a ampicilina-amoxicilina o a algunas cefalosporinas de primera generación, poseen en general enzimas TEM1, TEM2 o SHV1. Las cefalosporinas de segunda o tercera generación son estables a estas enzimas y estos compuestos pueden ser utilizados como alternativas al tratamiento. Las combinaciones de amoxicilina con inhibidores de beta-lactamasas permiten recuperar el espectro de actividad por el efecto de estos compuestos (Tabla 4). La capacidad de revertir la resistencia con inhibidores es otra característica distintiva con las enzimas del grupo C. (Tabla 4)

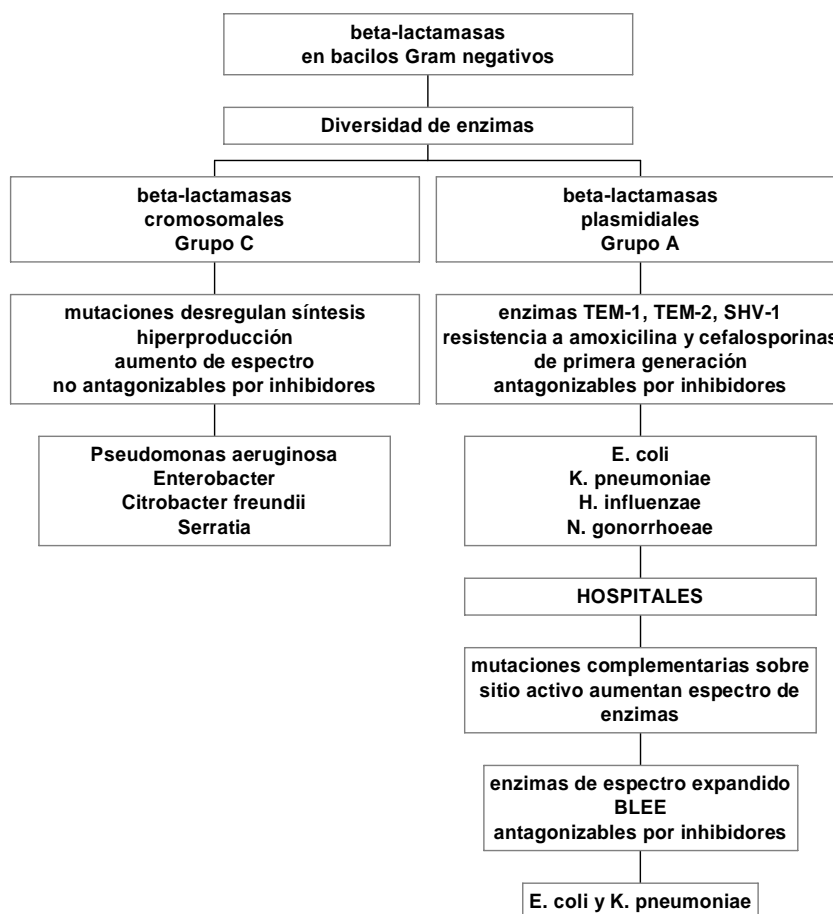
NOTA:

Para bacilos Gram negativos entéricos, la resistencia a beta-lactámicos en la comunidad esta asociada a beta-lactamasas del grupo A y su espectro es limitado. Su actividad permite resistencia ante ampicilina-amoxicilina y cefalosporinas de primera generación. La capacidad de estas enzimas de ser inhibidas por moléculas específicas permite que se incluyan dentro de las alternativas terapéuticas compuestos con estos inhibidores. Son opciones útiles también, las cefalosporinas de segunda o tercera generación y compuestos de otras familias de antimicrobianos. A pesar del espectro limitado de estas enzimas, estas tienen un claro impacto económico sobre el tratamiento debido al mayor costo de las alternativas.

La presión selectiva en los hospitales ha permitido la generación de líneas evolutivas de estas enzimas hacia variantes de mayor espectro con mutaciones adicionales en el sitio activo. Conocidas en general como beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), permiten la aparición de resistencia a cefalosporinas de tercera generación. En términos prácticos, esta condición se reconoce por la resistencia a ceftazidima en el antibiograma. En general estas variantes siguen siendo sensibles al efecto inhibitorio de sulbactam, tazobactam o del ácido clavulánico, aunque en ocasiones, ya sea por razones de menor permeabilidad a través de la membrana externa, por una mayor cantidad relativa de enzima producida o por el tipo de enzima (SHV más difíciles de inhibir), ello no ocurra. Desde el punto de vista terapéutico, la presencia de estas enzimas implica un

aumento del costo de tratamiento en ciertas infecciones en la comunidad debido al salto obligado hacia combinaciones de cefalosporinas con inhibidores de beta-lactamasas o hacia carbapenems (en ausencia de otras alternativas) (Tabla 4 y figura 1).

Figura 1.



Importancia de la resistencia a ceftazidima en la identificación de los mecanismos de resistencia ante beta-lactámicos. Tanto la hiperproducción de beta-lactamasas de tipo AmpC (cromosomales) como la presencia de BLEE en especies portadoras de enzimas del grupo A, determinarán la presencia fenotípica de resistencia a ceftazidima. Por lo tanto el análisis de la susceptibilidad o resistencia a esta cefalosporina es pivotal en la lectura del antibiograma y en la identificación de los mecanismos de resistencia. En otras palabras, la susceptibilidad a este compuesto implica que aún no existe hiperproducción de beta-lactamasas cromosomales o que las beta-lactamasas plasmidiales no son de espectro expandido.

Carbapenemasas. Estas enzimas son infrecuentes en las cepas hospitalarias y tienen la habilidad de permitir la degradación de todos los compuestos beta-lactámicos, incluyendo los carbapenémicos, que se comportan en forma estable ante las beta-lactamasas comunes. Las carbapenemasas pertenecen al grupo molecular B, no analizado hasta ahora. Estas enzimas no pueden ser antagonizadas por sulbactam, tazobactam o ácido clavulánico. Aztreonam es el único compuesto relacionado que mantiene actividad contra cepas portadoras de esta enzima. Las enzimas del grupo B pueden ser encontradas habitualmente en la especie *Stenotrophomona maltophilia* donde es codificada a nivel cromosomal y en forma constitutiva. (Tabla 5) Este tipo de enzimas se han detectado ocasionalmente en plásmidos de cepas de *P. aeruginosa*, *S. marcescens* y *K. pneumoniae*. Este tipo de enzima puede ser detectado fenotípicamente mediante la adición de EDTA al medio de cultivo, compuesto que permite la quelación de zinc, un cofactor importante en su funcionamiento.

Resistencia a compuestos carbapenémicos en *P. aeruginosa*. A pesar de que las carbapenemasas pueden explicar la resistencia a este tipo de compuestos, la resistencia observada a estos compuestos (meropenem o imipenem), es generalmente ocasionada otro mecanismo y no por una enzima del grupo B (excepto en *S. maltophilia*).

Tras la resistencia a carbapenémicos existen mutaciones de una porina específica en la pared celular, frecuente de observar en aislamientos nosocomiales de *P. aeruginosa*. Estos mismos aislamientos habitualmente son también resistentes a cefalosporinas mediante hiperproducción de una beta-lactamasa codificada en el cromosoma. Recuerde que la presencia de un aislado de *P. aeruginosa* resistente tanto a ceftazidima como imipenem se debe habitualmente a la coexistencia de una hiperproducción de beta-lactamasas cromosomales junto a una mutación de porinas. (Tabla 5)

Tabla 5. Diferentes mecanismos de resistencia a compuestos carbapenémicos en 2 especies bacterianas de bacilos no fermentadores.

Parámetro	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	<i>Stenotrophomona maltophilia</i>
Mecanismo de resistencia	Alteración de permeabilidad por mutación de porina específica.	Enzima grupo B sintetizada constitutivamente.
Susceptibilidad a ceftazidima	Susceptible, excepto que coexista con hiperproducción de AmpC.	Siempre resistente.

El problema en Acinetobacter baumannii. Todas las clases moleculares han sido descritas en esta especie, aunque no con la misma prevalencia. La mayor parte de las cepas de *A. baumannii* tiene la enzima AmpC y la sintetiza en forma inducible o desreprimida y se han descrito cepas con BLEE y enzimas del grupo B. En la resistencia a compuestos beta-lactámicos participa también alteraciones en la permeabilidad. El análisis fenotípico del antibiograma no es fácil en esta especie para predecir los mecanismos más importantes. Sulbactam tienen un efecto inhibitorio intrínseco y por ello compuestos combinados muestran actividad (cefoperazona-sulbactam o ampicilina-sulbactam).

Enzimas modificantes de aminoglucósidos. Al igual que la resistencia ante beta-lactámicos, la resistencia a aminoglucósidos es mediada generalmente por mecanismos enzimáticos. Diversas enzimas de este tipo han sido descritas, las que difieren en la modificación química realizada sobre el aminoglucósido (adenilación, fosforilación o acetilación). El espectro de acción de estas enzimas es limitado y específico. Varias de estas enzimas pueden inactivar gentamicina pero sólo unas pocas son activas contra amikacina. La especificidad del espectro de acción de estas enzimas explica porque la resistencia a estos compuestos no se da en forma cruzada. De la misma manera, la multiresistencia ante aminoglucósidos obedece a la presencia de enzimas con diferentes mecanismos de acción en forma simultánea. En la tabla 6 se puede observar que la resistencia simultánea a estreptomycin, gentamicina y amikacina sólo puede ser explicada por el concurso simultáneo de diferentes tipos de enzimas. La suma de diferentes alelos permite la expansión del espectro de resistencia ante los aminoglucósidos. La resistencia ante amikacina es infrecuente en comparación a los otros compuestos de esta familia, debido a que existen pocas enzimas activas contra ella (tabla 6). La resistencia mediada por mutaciones ribosomales es infrecuente en aislamientos clínicos, excepto en la resistencia a estreptomycin observada en *M. tuberculosis*

Tabla 6. Variantes de enzimas modificantes de aminoglucósidos y su espectro de acción.

enzimas	Estreptomycin	Gentamicina C1	Amikacina
Acetiltransferasas			
AAC-6'	-	-	+
AAC-2'	-	+	-
AAC-3'	-	+	-
Fosfotransferasas			
APH-3'	-	-	V
APH-2''	-	+	V
APH-3''	+	-	-
APH-6	+	-	-
Enzimas adenilantes			
ANT-2''	-	+	-
ANT-4'	-	-	+

V: variable, no presente en todas las isoformas

Resistencia a otros compuestos en bacilos Gram negativos.

Quinolonas. La resistencia a quinolonas es ocasionada por mutaciones en las subunidades de la DNA girasa (subunidades A o B). La resistencia a ciprofloxacino genera resistencia cruzada a otras fluoroquinolonas.

Resistencia a sulfonamidas. Estos compuestos inhiben competitivamente la incorporación del ácido para-aminobenzoico en el ácido tetrahidropteroico, un precursor del ácido fólico, mediante la interferencia de la enzima involucrada (dihidropteroato sintetasa). La resistencia a sulfonamidas es producida ya sea por a) un aumento de la síntesis del ácido para-aminobenzoico, b) mutaciones en la dihidropteroato sintetasa o c) la existencia de enzimas alternativas codificadas en plasmidios que hacen inefectiva la acción de las sulfonamidas. La resistencia a las sulfonamidas es de tipo cruzada. El compuesto trimetoprim actúa en la etapa metabólica posterior al lugar de acción de las sulfonamidas inhibiendo la dihidrofolatoreductasa bacteriana. La resistencia a este compuesto puede ser cromosomal o plasmidial. En el primer caso por mutaciones en la enzima que hacen inefectiva la acción de trimetoprim o por hiperproducción de la misma enzima sin mutaciones. En el segundo caso por la expresión de enzimas alternativas codificadas en plasmidios, las que no son inhibidas por este compuesto.

La resistencia ante cloranfenicol es mediada generalmente por un mecanismo enzimático (acetilación). Se han descrito variantes de esta enzima y los genes respectivos pueden residir a nivel cromosomal o plasmidial.

Resistencia en bacterias anaerobias. Con excepción de *Bacteroides fragilis* que posee una beta-lactamasa cromosomal del grupo A expresada constitutivamente, las diferentes especies de anaerobios son en general sensibles a penicilina o amoxicilina. Las enzimas de esta especie actúan sobre penicilina, amoxicilina y cefalosporinas y son antagonizable por inhibidores de beta-lactamasas. La presencia de *B. fragilis* es habitual y característica en la microbiota de vísceras huecas debajo del diafragma y muy ocasional sobre él. Esta distribución determina que las infecciones sobre el diafragma sean sensibles a penicilina o amoxicilina y las que ocurren bajo esta membrana, sean potencialmente resistentes a estos compuestos por la presencia de *B. fragilis*. Los aislamientos son sensibles a combinaciones con inhibidores debido a que esta enzima pertenece al grupo A (Tabla 7). Se debe recordar que numerosas especies de anaerobios bajo el diafragma son sensibles a penicilina (por ej. *Clostridium perfringens*) o a otros compuestos alternativos (clindamicina, metronidazol, cloranfenicol).

No se dispone en Chile de cefalosporinas estables a las beta-lactamasas de microorganismos anaerobios tales como cefoxitina o cefotetan. En nuestro medio, la única forma de utilizar cefalosporinas sobre bacterias anaerobias es mediante la combinación con inhibidores de beta-lactamasas (por ej. Cefoperazona-sulbactam).

Tabla 7. Resistencia en anaerobios e implicancias terapéuticas en infecciones potenciales o establecidas.

Aspecto	Sobre el diafragma	Bajo el diafragma
Presencia de <i>B. fragilis</i>	muy infrecuente	Habitual
Resistencia a penicilinas	Infrecuente	Presente
Alternativas terapéuticas para su manejo (penicilina, cloranfenicol, metronidazol, clindamicina, cefalosporinas con inhibidores de beta-lactamasas).	Todas aplicables*	Combinaciones de amoxicilina o ampicilina con inhibidores de beta-lactamasas u otras alternativas antianaeróbicas tradicionales.

*:excepto probablemente clindamicina en infecciones del SNC

Resistencia en cocáceas Gram positivas. A diferencia del grupo anterior, la resistencia en este grupo está predominantemente asociada a cambios estructurales en la pared celular o en componentes citosólicos como los ribosomas y no a mecanismos enzimáticos. Los ejemplos más emblemáticos se señalan en la tabla 8 y ellos incluyen al neumococo, estafilococo y enterococo. Las estructuras involucradas en la resistencia de estos 3 grupos no son las mismas. La acumulación de resistencia se ha dado para algunos de estos casos en etapas históricas bien definidas.

Neumococo. La emergencia de la resistencia a penicilina en esta especie, obedece principalmente al uso irracional de antibióticos en cuadros respiratorios virales. Es un fenómeno ahora frecuente en aislamientos obtenidos de pacientes pediátricos y menos relevante pero progresivo, en aislamientos de pacientes adultos. La resistencia a la penicilina limita la eficacia terapéutica de este compuesto en casos de meningitis y en forma más discutible en otras infecciones fuera del sistema nervioso central. La penicilina está contraindicada en caso de infecciones del SNC por neumococos con susceptibilidad intermedia o resistente a este compuesto. Sin embargo, ello es discutible en infecciones extrameningeas cuando la CIM para PNC se mantiene $\leq 4 \mu\text{g/mL}$. Además la resistencia a PNC no determina una resistencia cruzada a amoxicilina.

La aparición de resistencia a PNC en aislados de Neumococo se ha dado en forma escalonada, con aislamientos con resistencia intermedia y otros con alto nivel de resistencia, siendo predominantes los primeros. Esta resistencia no es explicada por mecanismos enzimáticos, sino por modificaciones en las proteínas ligantes de penicilina en la propia pared celular (denominadas PBP en la literatura anglosajona). Estas proteínas se han modificado en forma secundaria a fenómenos de transformación genética, lo que ha permitido la recombinación con genes foráneos y el reemplazo de fragmentos de los genes codificantes. Este reemplazo fragmentario y parcial (mosaicismo genético) altera las propiedades de la PBP y modifica la afinidad de la penicilina por ella. El resultado es la menor actividad de penicilina sobre la función de estas PBP y la aparición de resistencia. Sin embargo, varias PBP deben sufrir este cambio antes de que se exprese la resistencia intermedia o de alto nivel a penicilina (Tabla 8). Se requieren 3 PBP alteradas para la aparición de resistencia intermedia a penicilina y 4 para una resistencia de alto nivel. En Chile coexisten aislamientos resistentes que se han

seleccionado en nuestra propia comunidad con aquellos que se han diseminado desde otras partes del globo.

Tabla 8. Especies bacterianas de cocáceas Gram positivas y sus mecanismos de resistencia de mayor importancia terapéutica.

Especie	Mecanismo
<i>Neumococo</i>	Modificaciones en PBP mediante mosaicismo genético (adquisición de fragmentos desde otras especies en los genes respectivos). Modificaciones en 4 PBP (1a, 2x, 2a y 2b) para lograr resistencia de alto nivel a penicilina. Modificaciones en sólo 3 PBP para resistencia intermedia a penicilina. Cambios simultáneos en 2 PBP específicas (1a y 2x) para lograr resistencia a cefalosporinas.
<i>Staphylococci</i>	
Primera etapa: resistencia a Penicilina por mecanismo Enzimático (40')	Pocos años después de la incorporación terapéutica de la penicilina se describe resistencia a este compuesto en esta especie mediada por beta-lactamasas. La cloxacilina permite obviar este problema por su estabilidad ante esta enzima.
Segunda etapa: resistencia a Cloxacilina (metilicina) en Hospitales (80') por mecanismo Estructural	La resistencia a cloxacilina o metilicina (SAMR) es explicada por la expresión de una PBP alternativa denominada PBP2a, que impide el efecto de cloxacilina. Esta PBP es codificada en el cromosoma por un bacteriofago integrado al genoma de esta especie. La alternativa terapéutica es vancomicina que no actúa sobre ninguna PBP sino que sobre la cadena pentapeptídica del peptidoglicano.
Tercera etapa: aparición de Resistencia intermedia a glicopéptidos (estafilococo VISA), 1997	Resistencia explicada probablemente por alteraciones en la permeabilidad que dificultan entrada de vancomicina.
<i>Enterococo</i>	
Primera etapa: resistencia a beta-Lactámicos y/o aminoglucósidos en Aislamientos nosocomiales	Especie normalmente tolerante a beta-lactámicos y aminoglucósidos (efecto bacteriostático pero no bactericida). Requiere combinación de ambos tipos de compuestos para lograr efecto bactericida (sinergia). La resistencia a beta-lactámicos por mecanismos enzimáticos (beta-lactamasas) y/o aminoglucósidos limita esta posibilidad.
Segunda etapa: aparición de Resistencia a vancomicina en Aislamientos nosocomiales	Reemplazo de D-alanina-D-alanina en la cadena pentapeptídica del péptidoglicano por D-ala-D-lactato genera resistencia a vancomicina.

Cuando estas modificaciones involucran a 2 PBP específicas, aparece resistencia a cefalosporinas (Tabla 8). Para la mayor parte de los casos en nuestro país, aún se mantiene la actividad antimicrobiana y aplicabilidad clínica de las cefalosporinas. La resistencia a penicilinas o cefalosporinas no confiere resistencia cruzada a vancomicina o teicoplanina (glicopéptidos), pues estos compuestos actúan por otro mecanismo en la pared celular de las cocáceas Gram positivas (ver más adelante).

Resistencia a beta-lactámicos en Staphylococcus aureus. La resistencia a beta-lactámicos en esta especie se ha dado en forma escalonada. Inicialmente mediante un mecanismo enzimático y posteriormente por alteraciones estructurales (Tabla 8 y figura 2).

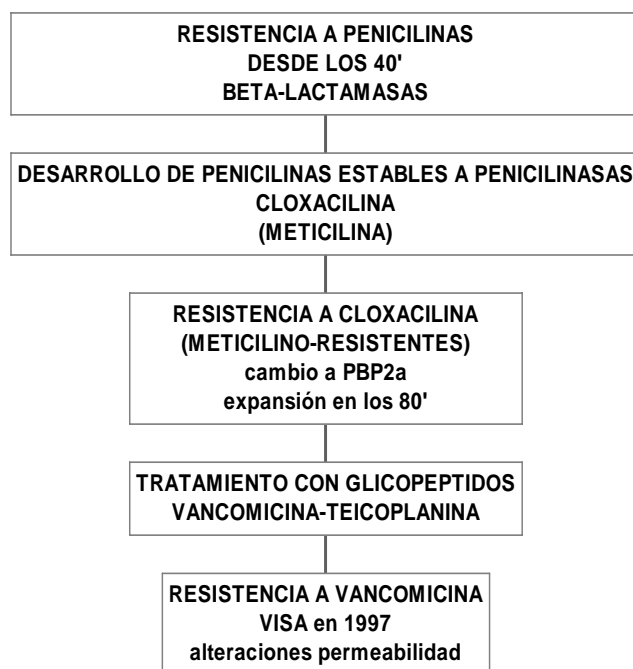
La mayor parte de los aislamientos de *S. aureus* de la comunidad poseen beta-lactamasas que permiten su resistencia ante penicilina. Este mecanismo de resistencia fue detectado poco después de la masificación en el uso de este antibiótico en los años 40. Este fenómeno de resistencia fue contrarrestado médicamente mediante la utilización de compuestos estables a las enzimas de *S. aureus*, siendo la cloxacilina el más conocido de ellos. Algunas cefalosporinas de primera generación así como las de segunda o tercera generación son también estables a este tipo de enzimas. Estas enzimas son codificadas a nivel plasmidial y son antagonizables con combinaciones con inhibidores (por ejemplo amoxicilina-clavulánico) (Tabla 9).

En una segunda etapa y asociado básicamente a aislamientos hospitalarios, aparecen cepas resistentes a cloxacilina (químicamente cercana a meticilina), denominadas también como *S. aureus* resistentes a meticilina (SAMR).

Este fenómeno se extiende desde los años 80 a nivel mundial. En esta oportunidad la resistencia es mediada por una nueva PBP con menor afinidad por la cloxacilina, lo que impide su efecto antimicrobiano. Esta PBP, denominada PBP2a o PBP2' es codificada por un gen adquirido por transferencia genética horizontal desde otra especie. Los aislamientos SAMR poseen ambos mecanismos de resistencia, uno enzimático (beta-lactamasa) y otro estructural (PBP2a). Terapéuticamente, estos aislamientos deben ser tratados con glicopéptidos (vancomicina o teicoplanina), los que actúan en un lugar diferente al sitio de acción de la cloxacilina, inhibiendo también la síntesis de péptidoglicano. Más de la mitad de los aislamientos nosocomiales de esta especie son resistentes a cloxacilina.

Aproximadamente un 10% de los aislados de SAMR son resistentes a cloxacilina por hiperproducción de beta-lactamasas del grupo A (activa contra PNC) y no por cambio de PBP. Estos aislados son susceptibles a amoxicilina-clavulánico.

Figura 2

**Tabla 9. Algunos aspectos relevantes de las beta-lactamasas de *S. aureus*.**

Presencia ubicua en aislamientos comunitarios de *S. aureus* (>90%).

Cuatro tipos de enzimas, todas antagonizables por inhibidores de beta-lactamasas.

Genes codificados en plásmidos.

Alternativas terapéuticas:

- Cloxacilina
- Cefalosporinas de primera generación (excepto en hiperproducción de enzima).
- Cefalosporinas de segunda generación.
- Combinaciones de amoxicilina-clavulánico.
- Otros compuestos no beta-lactámicos.

Los glicopéptidos actúan impidiendo la formación de enlaces cruzados entre aminoácidos del péptidoglicano. Específicamente impiden la formación de enlaces covalentes cruzados entre 2 moléculas de D-alanina ubicadas en cadenas paralelas de aminoácidos. Ello ocurre por la unión directa de vancomicina o teicoplanina en estos aminoácidos terminales impidiendo directamente la formación de los enlaces.

En una tercera y más reciente etapa (Tabla 8, figura 2), también bajo condiciones de presión selectiva, se han identificado aislamientos SAMR

resistentes en grado moderado a los glicopéptidos. Este fenómeno fue descrito en el año 1997, especialmente en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a terapias con vancomicina. Los aislamientos de *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina o glicopéptidos (VISA o GISA), han sido descritos en diferentes países del mundo aunque todavía en forma muy ocasional. La resistencia parece ser explicada por una disminución de la permeabilidad a la vancomicina y no es de carácter plasmidial.

Resistencia en enterococo. Los aislamientos comunitarios de enterococo son normalmente tolerantes a beta-lactámicos y aminoglucósidos, es decir estos compuestos pueden lograr un efecto bacteriostático por separado pero no bactericida a las concentraciones farmacológicas habituales. La combinación de ambos compuestos, permite un efecto bactericida. Este efecto sinérgico es fundamental en infecciones sistémicas graves.

Las presiones selectivas propias de los ambientes hospitalarios, han permitido la selección de cepas resistentes a beta-lactámicos y/o aminoglucósidos, lo que impide un efecto sinérgico y bactericida. Los mecanismos de resistencia a beta-lactámicos difieren entre las 2 especies clínicamente importantes de este género: *E. faecalis* o *E. faecium*. En el primer caso, la resistencia está mediada por beta-lactamasas y en el segundo por hiperexpresión de una PBP constitutiva (PBP5), los que limitan el efecto de este tipo de compuestos. La resistencia a aminoglucósidos está asociada a enzimas modificantes.

La resistencia a beta-lactámicos puede ser manejada alternativamente con glicopéptidos y de esta manera recuperar el efecto bactericida siempre y cuando no exista resistencia simultánea a aminoglucósidos.

En una etapa posterior y también en el escenario selectivo de los hospitales, aparecen cepas resistentes a vancomicina y/o teicoplanina. Estos aislamientos se denominan enterococos resistentes a vancomicina (ERV). La resistencia a estos antimicrobianos reside en el reemplazo de D-alanina por D-lactato en las cadenas pentapeptídicas del péptidoglicano. Este reemplazo impide la unión de vancomicina (o teicoplanina) a este lugar, genera resistencia a este compuesto y es codificado por genes adquiridos. Las alternativas terapéuticas son escasas debido a la multiresistencia de estos enterococos. En Chile ya se han descrito infecciones por este tipo de agente y existe un programa nacional para contener su diseminación.

Conclusiones

- La resistencia antimicrobiana es un fenómeno progresivo presente en muchas especies bacterianas.
 - El uso irracional de antimicrobianos ha promovido la selección de bacterias resistentes y su presencia ubicua.
 - La resistencia antimicrobiana ha complicado las alternativas terapéuticas y encarecido los costos de tratamiento tanto a nivel comunitario como nosocomial.
 - Los mecanismos que participan en la resistencia a beta-lactámicos son predominantemente enzimáticos o estructurales predominando los primeros en bacilos Gram negativos y los segundos en cocáceas Gram positivas.
 - Los mecanismos enzimáticos habitualmente involucran beta-lactamasas y enzimas modificantes de aminoglucósidos. Los mecanismos estructurales generalmente incluyen modificaciones o aparición de nuevas proteínas ligantes de penicilina, reemplazos de algunos aminoácidos en la cadena del peptidoglicano o mutaciones en porinas.
 - Una diversidad de beta-lactamasas ha sido seleccionada y ellas se agrupan en 4 grandes grupos moleculares. Dos de estos grupos tienen importancia cotidiana y ellos difieren en una serie de características funcionales de importancia terapéutica.
 - En general las beta-lactamasas de agentes bacterianos presentes en la comunidad son de espectro reducido. En contraste, repetidos procesos de selección genética sobre beta-lactamasas nosocomiales han permitido ampliar su espectro de resistencia. Este mayor espectro obedece a una plasticidad funcional o cuantitativa de estas enzimas.
 - La resistencia mediada por enzimas modificantes de aminoglucósidos es originada por genes de espectro reducido. La ampliación del espectro de resistencia se debe habitualmente a la suma de diferentes genes.
 - La resistencia en cocáceas Gram positivas se ha manifestado en forma escalonada a lo largo de varias décadas con la aparición de nuevos mecanismos de resistencia para cada una de las estrategias terapéuticas aplicadas.
 - Hasta ahora, las bacterias comunes han presentado una reserva inagotable de estrategias defensivas ante numerosos antimicrobianos.
-

Resistencia antibiótica en bacilos Gram negativos, cocáceas Gram positivas, anaerobios y sus implicancias terapéuticas.

Ejercicios

Los siguientes ejercicios han sido diseñados para sesiones interactivas con lectura previa del texto de apoyo disponible. Estos ejercicios tienen los siguientes objetivos:

- Reconocimiento de los mecanismos de resistencia antimicrobiana por lectura del antibiograma.
- Deducir aspectos relativos a la resistencia cruzada.
- Deducir en escenarios **nosocomiales** tratamientos empíricos iniciales de acuerdo a los perfiles de resistencia observados (previa toma de cultivos).
- Deducir en escenarios **comunitarios** los tratamientos empíricos iniciales de acuerdo a los perfiles observados (previa toma de cultivos).

Resuelva los ejercicios en grupos de no más de 3 personas.

RESISTENCIA EN HOSPITALES

- Señale el o los posibles mecanismos de resistencia presente para la especie señalada en el siguiente antibiograma. Puede utilizar denominaciones como enzimático o estructural e idealmente en forma más precisa como PBP2a, BLEE, hiperproducción de enzima AMPc, mutación DNA girasa, etc.

Pseudomonas aeruginosa (nosocomial).

<i>Antimicrobiano</i>	<i>Sensibilidad</i>	<i>Mecanismo</i>
Gentamicina	R	
Amikacina	S	No aplicable
Ciprofloxacino	R	
Ceftazidima	S	No aplicable
Cefoperazona-sulbactam	S	No aplicable
Piperacilina-tazobactam	S	No aplicable
Imipenem	R	

1. Deduzca si un tratamiento con levofloxacino es aplicable en este caso.
2. Deduzca si un tratamiento con cefoperazona sin sulbactam o piperacilina sin tazobactam es aplicable en este caso.
3. Deduzca si un tratamiento con meropenem es aplicable en este caso.
4. ¿Puede utilizar amikacina a pesar de que aparece resistencia ante gentamicina?
5. ¿Se puede plantear la existencia de carbapenemasas en este caso?
6. Usted solicita a Farmacia Cefoperazona-sulbactam para el tratamiento de un paciente con ventriculitis por *Pseudomonas aeruginosa* multisensible. De Farmacia le avisan que no tienen ese producto pero que sí tienen cefoperazona sin sulbactam. ¿Qué hace usted?
7. Suponga que en la unidad de pacientes críticos de su hospital, se identifican frecuentemente aislamientos de esta especie en muestras de la vía aérea de pacientes que desarrollan neumonía asociada a ventilación mecánica. Usted enfrenta en un turno un nuevo caso ¿qué tratamiento empírico inicial indica para cubrir esta posibilidad? (por supuesto usted respaldó el caso con cultivos apropiados).

- B. Señale el o los posibles mecanismos de resistencia presente para la especie señalada en el siguiente antibiograma:

Klebsiella pneumoniae (nosocomial).

<i>Antimicrobiano</i>	<i>Sensibilidad</i>	<i>Mecanismo</i>
Gentamicina	R	
Amikacina	S	No aplicable
Ciprofloxacino	S	No aplicable
Ampicilina	R	
Cefazolina	R	
Cefuroxime	R	
Ceftriaxona/cefotaxima	R	
Ceftazidima	R	
Cefoperazona-sulbactam	S	No aplicable
Piperacilina-tazobactam	S	No aplicable
Imipenem o Meropenem	S	No aplicable

1. ¿Utilizaría inhibidores de beta-lactamasas en este caso?
2. ¿Recuerda usted haber visto alguna vez un aislamiento de esta especie resistente a carbapenems?
3. ¿Es posible plantear que durante el tratamiento aparezca resistencia a uno de los beta-lactámicos escogido por usted debido a una hiperproducción de la enzima? Establezca un contraste con *Pseudomonas aeruginosa*
4. Intente explicar porque algunos sugieren tratamientos combinados para pacientes con infecciones graves por *P. aeruginosa*. Aborde el problema desde la perspectiva de sinergia, y/o prevención de aparición de resistencia.
5. ¿Es posible plantear un tratamiento con cefalosporinas orales de tercera generación, tales como cefixime o ceftibuteno en este caso?
6. ¿Podría usted usar amoxicilina clavulánico oral + cefixime como tratamiento oral para una infección *K. pneumoniae* BLEE+?

- C. Suponga que en su escenario de trabajo nosocomial es frecuente la presencia de beta-lactamasas de espectro extendido o la hiperproducción de enzimas codificadas cromosomalmente del grupo C. Defina si son aplicables los siguientes tratamientos empíricos ante un aviso telefónico del laboratorio sobre la presencia de una especie determinada, sin poder contar aún con el antibiograma por otras 24 horas. (Se ha omitido en estos ejercicios otras alternativas viables tales como quinolonas o aminoglucósidos).

Enterobacter sp.

<i>Antimicrobiano</i>	<i>Aplicabilidad (S/N)</i>
Cefazolina	
Cefuroxime	
Ceftriaxona/cefotaxima	
Ceftazidima	
Cefoperazona-sulbactam	
Piperacilina-tazobactam	
Ampicilina-sulbactam	
Imipenem o Meropenem	

Citrobacter freundii

<i>Antimicrobiano</i>	<i>Aplicabilidad (S/N)</i>
Cefazolina	
Cefuroxime	
Ceftriaxona/cefotaxima	
Ceftazidima	
Cefoperazona-sulbactam	
Piperacilina-tazobactam	
Ampicilina-sulbactam	
Imipenem o Meropenem	

Escherichia coli

<i>Antimicrobiano</i>	<i>Aplicabilidad (S/N)</i>
Cefazolina	
Cefuroxime	
Ceftriaxona/cefotaxima	
Ceftazidima	
Cefoperazona-sulbactam	
Piperacilina-tazobactam	
Ampicilina-sulbactam	
Imipenem o Meropenem	

D. Complete el siguiente recuadro de acuerdo a sus conocimientos.

	<i>Beta-lactamasas cromosomales grupo C</i>	<i>Beta-lactamasas plasmidiales grupo A</i>
Especies asociadas		
Incremento de espectro mediado por		
Implicancias de resistencia a ceftazidima en		
a) mecanismo		
b) terapia		
Uso de inhibidores		

E. Las especies *Citrobacter diversus* y *Proteus vulgaris* se caracterizan por presentar beta-lactamasas codificadas cromosomalmente. A diferencia de las enzimas encontradas en *Pseudomonas aeruginosa*, estas pertenecen al grupo A y confieren en ocasiones resistencia ante cefotaxima/ceftriaxona pero no ante ceftazidima. De acuerdo a esta información resuelva la aplicabilidad de los siguientes beta-lactámicos en un tratamiento potencial.

Citrobacter diversus

<i>Antimicrobiano</i>	<i>Aplicabilidad (S/N)</i>
Cefazolina	
Cefuroxime	
Ceftriaxona/cefotaxima	
Ceftazidima	
Cefoperazona-sulbactam	
Ampicilina-sulbactam	
Imipenem	

F. El laboratorio le informa a usted sobre la presencia de 2 hemocultivos positivos a neumococo en un paciente adulto hospitalizado por un cuadro de meningitis bacteriana aguda que ingreso hace 36 horas. El paciente está siendo tratado empíricamente con ceftriaxona. El antibiograma estará disponible en 24 horas.

1. ¿modifica la terapia?

2. suponga que el laboratorio informa el siguiente antibiograma:

<i>Antimicrobiano</i>	<i>Sensibilidad</i>
Eritromicina	R
Levofloxacino	S
Penicilina	R*
Cefotaxima	S
Vancomicina	S
Lincomicina	R
Rifampicina	S

*: alto nivel de resistencia ($\geq 2 \mu\text{g/mL}$)

3. ¿modifica su terapia? ¿y que haría si fuera sensible a PNC? ¿y si fuera de susceptibilidad intermedia?

4. Suponga que un turno de residencia, ante este resultado cambió el tratamiento a vancomicina y rifampicina (sin antecedentes de alergia a beta-lactámicos) ¿qué hace usted?

G. Se recibe en su turno de residencia, el antibiograma de un neumococo identificado en una muestra pleural de un paciente con pleuroneumonía de 70 años. Las características del derrame son de empiema y el paciente está siendo tratado desde el ingreso hace 72 horas con penicilina en altas dosis. Persiste febril y el tubo de drenaje dio salida ayer a 50 cc de material purulento.

<i>Antimicrobiano</i>	<i>Sensibilidad</i>
Eritromicina	S
Levofloxacino	S
Penicilina	R*
Cefotaxima	S
Vancomicina	S
Lincomicina	S
Rifampicina	S

*: nivel intermedio de resistencia (0,12 a $1 \mu\text{g/mL}$)

1. ¿Qué conducta terapéutica tomaría? (incluya todos los aspectos que usted considere relevantes)
2. ¿Está usted realmente convencido de que se necesita cambiar o al menos combinar el tratamiento antibiótico?
3. Enumere 5 razones por las cuales fracasan los antibióticos.

H. Usted recibe el siguiente antibiograma de un *Staphylococcus aureus* identificado en un absceso cutáneo de un paciente diabético.

<i>Antimicrobiano</i>	<i>Sensibilidad</i>
Levofloxacino	S
Cloxacilina	R
Amoxicilina-clavulánico	S
Cefazolina	R
Vancomicina	S
Lincomicina	S
Rifampicina	S
Cotrimoxazol	R

1. ¿Cuál es el mecanismo de resistencia involucrado en este caso para cloxacilina?
2. ¿Es este realmente un caso de *S. aureus* resistente a meticilina (SAMR)?
3. ¿Es la vancomicina/teicoplanina la única opción terapéutica real?

- I. Usted se enfrenta en turno ante el siguiente antibiograma. Proviene de una muestra de orina de un paciente hospitalizado por una sepsis de foco urinario con antecedentes de prostatismo. Los hemocultivos son negativos hasta el momento (4 días). El paciente está en tratamiento con ciprofloxacino y metronidazol endovenoso y persiste febril (inicialmente se pensaba en una infección intra-abdominal).

Enterococcus sp.

<i>Antimicrobiano</i>	<i>Sensibilidad</i>
Ampicilina	S
Penicilina	S
Ciprofloxacino	S
Vancomicina	S
Gentamicina	S

1. ¿Efectúa alguna modificación terapéutica? Especifique.
2. ¿Es posible plantear el uso de cefalosporinas?
3. Suponga que los hemocultivos son también positivos al mismo agente y tienen la misma sensibilidad. ¿Cambia su enfoque terapéutico?
4. Suponga que hay resistencia a penicilina, ampicilina y amoxicilina clavulánico ¿qué alternativa terapéutica debería plantear en un caso de sepsis grave?
5. ¿Cómo se modifica el efecto farmacodinámico sobre enterococo en el caso de resistencia a Ampicilina y gentamicina y en el cual aplica un tratamiento sólo con vancomicina? ¿Qué pasa si tienen resistencia ante ampicilina, gentamicina y vancomicina?
6. ¿Qué entiende usted por enterococo resistente a vancomicina fenotipo vanA y vanB?
7. ¿En qué otras condiciones usted combina antibióticos por sinergia antimicrobiana?

- J. Un paciente es evaluado en un turno de residencia para controlar su evolución por un cuadro de bacteriemia febril nosocomial originada en una VVC ya retirada y en el cuál se indicó vancomicina. El paciente evoluciona estable y usted recibe el siguiente antibiograma:

Staphylococcus aureus

<i>Antimicrobiano</i>	<i>Sensibilidad</i>
Cloxacilina	S
Vancomicina	S
Teicoplanina	S
Cotrimoxazol	S
Rifampicina	S
Tetraciclina	R

1. Decida si efectúa o no un cambio terapéutico y justifíquelo.
2. Si el informe indica R a teicoplanina ¿sería una información congruente?
3. ¿Qué microorganismo presenta esta disparidad?

K. Anaerobios

1. ¿Cuál es el marcador más importante de resistencia a penicilina en ciertas especies de anaerobios?
2. ¿Qué compuestos antianaerobios conoce usted? Señale su aplicabilidad anatómica.

<i>Antimicrobiano</i>	<i>sobre y/o bajo el diafragma</i>

3. ¿Podría utilizar cefalosporinas de segunda o tercera generación sin inhibidores de beta-lactamasas para contrarrestar la resistencia a penicilina en *Bacteroides fragilis*?

RESISTENCIA EN LA COMUNIDAD

- A. Usted recibe a un paciente con un síndrome disentérico por *Shigella sonnei* que afecta a una paciente embarazada. El antibiograma es el señalado en la siguiente tabla. La paciente se tomó el examen en otra ciudad y no es posible contactar al laboratorio respectivo.

<i>Antimicrobiano</i>	<i>Sensibilidad</i>
Cotrimoxazol	R
Ciprofloxacino	S
Tetraciclina	S
Ampicilina	R
Cefalotina	R

1. Deduzca el probable mecanismo de resistencia para beta-lactámicos en este caso.
2. Indique una alternativa terapéutica apropiada (previa toma de un nuevo cultivo para un antibiograma más amplio).
3. ¿Cómo debería ser la susceptibilidad ante cefalosporinas de tercera generación en este caso? ¿Son aplicables terapéuticamente en casos de shigelosis?

- B. Complete en el antibiograma siguiente, la sensibilidad o resistencia para los compuestos señalados. El informe pertenece a un típico caso de cistitis aguda no complicada en una mujer y es su primer evento a los 18 años. Señale un tratamiento apropiado.

Escherichia coli

<i>Antimicrobiano</i>	<i>Sensibilidad</i>
Cotrimoxazol	R
Ácido pipemídico	R
Ciprofloxacino	
Nitrofurantoina	
Ampicilina	R
Amoxicilina-clavulánico	
Cefalotina	R
Cefuroxime/cefprozil	
Ceftriaxona/cefotaxima	
Gentamicina	S
Amikacina	

Tratamiento propuesto:

- C. Usted es interceptado en una reunión social por una tía que tiene a su hija de 20 años afectada por cistitis aguda no complicada y le muestra el antibiograma para preguntarle su opinión sobre una alternativa más económica que el cefuroxime indicado por el tratante. Por supuesto es alérgica a las sulfas y se sospecha un embarazo.

Escherichia coli

<i>Antimicrobiano</i>	<i>Sensibilidad</i>
Cotrimoxazol	S
Ciprofloxacino	S
Tetraciclina	S
Nitrofurantoina	R
Ampicilina	R
Cefalotina	S
Cefuroxime	S

¿Qué aconseja usted?

- D. Usted es requerido desde una clínica de recuperación neurológica para tratar a un paciente con enfermedad de Alzheimer postrado en cama desde hace un mes y con sonda urinaria a permanencia. Fue dado de alta hace 3 meses de un hospital luego de un evento de neumonía aspirativa. El paciente se encuentra afebril, hemodinámicamente estable, sin diarrea, vómitos, sudación o inestabilidad metabólica. Se alimenta mediante una gastrostomía percutánea. Se dispone del último urocultivo tomado hace 2 días al cambiar la sonda. Fue tratado previamente con gentamicina en monodosis diaria.

***Enterococcus* sp. >100.000 ufc/ml**

<i>Antimicrobiano</i>	<i>Sensibilidad</i>
Ampicilina	R
Penicilina	R
Ciprofloxacino	R
Cefotaxima	R
Vancomicina	S
Gentamicina	S
Cotrimoxazol	R

1. Decida su conducta terapéutica.
2. ¿Cambiaría su conducta si fuera un bacilo Gram negativo MR?

- E. En que patologías infecciosas comunitarias usted no utilizaría antibióticos.

Santiago, septiembre del 2007