

¿Estamos en la era postantibiótica?

Lázaro Vélez G.*

"Cuando era pequeño, nuestra casa estaba llena de monstruos. Vivían en los armarios, debajo de la cama, en el desván, en el sótano y –cuando oscurecía– en todas partes".

Gary Larson

La introducción de los antibióticos en la década de los 40s generó una reducción significativa en la morbimortalidad debida a enfermedades infecciosas, hasta tal punto que prolongó alrededor de 10 años la esperanza de vida del pueblo americano (1). Muchos científicos entonces, presagiaron el fin de los problemas que a lo largo de la historia originaron los agentes infecciosos sobre la salud humana. Sin embargo, la aparición relativamente reciente de bacterias multirresistentes (BMR) y su diseminación a casi todos los países del mundo, parece dejar en claro que los microorganismos no se someterán tan fácilmente al yugo de los antibióticos. A diferencia de crisis anteriores, el fenómeno compromete virtualmente a todos los patógenos importantes, afecta a todos los antibióticos conocidos y no se advierten por el momento soluciones efectivas al problema (2,3,4).

Ante el estupor y la sensación de impotencia resultante, muchos presagian el advenimiento de una nueva era en la relación del hombre con los gérmenes que lo infectan, una era en la que la mortalidad, la morbilidad y los costos por enfermedades infecciosas pudieran incrementar significativamente: la era postantibiótica.

Factores responsables de la emergencia y diseminación de BMR

Son múltiples las causas que empujan a las bacterias a desarrollar estrategias celulares para evitar los efectos inhibitorios de los antibióticos, al igual que formas altamente eficientes de diseminar globalmente sus genes de resistencia y garantizar su supervivencia (5):

+Mayor uso de antibióticos en la industria animal y la agricultura.

*Selección de genes de resistencia a los antibióticos en prácticamente todas las bacterias patógenas.

+Incremento de las poblaciones humanas de alto riesgo (inmunocomprometidos).

*Mayor supervivencia de pacientes críticamente enfermos y crónicos.

◆Mal uso y abuso de antibióticos en los hospitales y en la comunidad.

*Presiones al médico para que formule antibióticos.

*Escasos fondos para la vigilancia epidemiológica y la implementación local de medidas de control.

+Mayor movilidad de la raza humana.

* Servicio de Enfermedades Infecciosas, Departamento de Medicina Interna, Departamento de Microbiología y Parasitología, Universidad de Antioquia.

El resultado lógico ha sido la emergencia de BMR. En los hospitales prevalecen cada día con mayor frecuencia las enterobacterias multirresistentes, *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (SARM) y muy recientemente a los glicopéptidos (6,7), y enterococo vancomicino-resistente. Mientras tanto, igual sucede en la comunidad con bacterias como el neumococo con sensibilidad disminuida a la penicilina, *S. pyogenes* resistente a eritromicina, gonococo, *Salmonella* spp., *Shigella* spp. y *M. tuberculosis* multirresistentes. El problema golpea con mayor intensidad a los países pobres debido especialmente a sus condiciones socioeconómicas, al uso indiscriminado de antibióticos y a los escasos recursos destinados para vigilar su aparición y establecer las medidas de control apropiadas.

Origen del fenómeno: ¿Cómo aparecen y se diseminan las BMR?

En una excelente revisión, Tenover y McGowan (8) describen al menos seis mecanismos que explican aislada o conjuntamente la aparición y diseminación de BMR en las unidades de salud o por fuera de ellas:

1. Introducción de microorganismos resistentes en nuevos ambientes: Generalmente ocurre por el contacto con pacientes provenientes de otros hospitales, quienes están infectados o colonizados por BMR, o a través de productos comerciales contaminados. Desde el hospital pueden diseminarse a la comunidad o a otras instituciones de salud, como guarderías o asilos para ancianos, y desde ellas a su vez, pueden llegar o regresar al hospital, lo que conforma un círculo vicioso difícil de romper. Este hecho, asociado al uso masivo de antimicrobianos y al auge de los centros de antibioticoterapia ambulatoria en las grandes ciudades, explican el porqué es cada vez más frecuente el aislamiento de estas "superbacterias" en infecciones adquiridas en la comunidad.

2. Cepas sensibles se vuelven resistentes por mutaciones genéticas puntuales: Para que la resistencia aparezca por esta vía, se requie-

ren pocos cambios en la estructura genética bacteriana que codifica los sitios blanco cruciales para la acción de los antibióticos. Los cambios así aparecidos pueden inactivar grupos enteros de antibióticos. No obstante, por ser éste un fenómeno aislado, tiene poco impacto epidemiológico.

3. Adquisición de resistencia por transferencia de material genético: Este intercambio genético desde una bacteria resistente a una sensible, puede hacerse a través de cuatro mecanismos conocidos: transformación (adquisición y recombinación de DNA desnudo, dejado libre en el ambiente por lisis bacteriana), transducción (transferencia por medio de bacteriófagos), conjugación (a través de plásmidos) y transposición (con la mediación de transposones). La cepa donante puede ser de especie o género diferente. Aunque son mecanismos conocidos hace años, su impacto parece ser mucho mayor que lo que siempre se imaginó. Son especialmente importantes los intercambios genéticos entre *S. aureus* y *Enterococcus spp.*, por el cual los genes que codifican la producción de betalactamasas y el alto nivel de resistencia a la gentamicina, pasaron de los primeros a los segundos, y se teme la transferencia, a la inversa, de la resistencia a la vancomicina, fenómeno ya documentado en el laboratorio. Así mismo, ha sido tremendamente importante la transferencia de genes que codifican la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) entre diversas enterobacterias, demostrada por primera vez en Alemania a mediados de la década de los 80s, y ya hoy diseminada a casi todos los países del mundo.

4. Emergencia de cepas con resistencia inducible: La resistencia a un fármaco puede no expresarse sino hasta el momento en que la bacteria se pone en contacto con él, o con un compuesto semejante. Entonces, la resistencia se expresa rápidamente. Generalmente es de tipo cromosomal.

5. Selección de cepas resistentes: Al exponer una población bacteriana a un antibiótico se inhibe la flora susceptible, pero las bacterias resistentes al mismo, generalmente una minoría de

la población inicial, proliferan a costa de las primeras. Como en el caso anterior, puede controlarse disminuyendo la presión selectiva de los antibióticos.

6. Diseminación de cepas resistentes: Ocurre de paciente a paciente, a través de las manos de los trabajadores de la salud, del uso de productos comerciales contaminados o de otros objetos inanimados. Sin importar cómo se adquiere la resistencia, cómo se introduce en un ambiente previamente susceptible, o cómo se seleccionan las BMR, este mecanismo es el responsable de la magnitud que ha alcanzado el problema y explica la crítica situación en muchos hospitales.

En resumen, tres factores son esenciales en la génesis de la multiresistencia: primero, ocurren mutaciones puntuales en genes de resistencia que amplían su actividad; segundo, éstos se transfieren a nuevos microorganismos; y tercero, el uso masivo de antibióticos selecciona las nuevas cepas resistentes, las cuales se diseminan ampliamente cuando las condiciones ambientales les son propicias.

Con el fin de particularizar el problema, se describirán a continuación algunos pormenores de los gérmenes multiresistentes de mayor importancia en nuestro medio. Por considerar que la tuberculosis multiresistente es un problema aparte y de transcendencia especial, no se incluye en la discusión.

Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM)

Epidemiología: Las infecciones por *S. aureus* en general causaron 12% de las infecciones nosocomiales en EE.UU. entre 1990 y 1992, 20% de las neumonías, 19% de las infecciones de la herida quirúrgica y 16% de las bacteremias. De todas ellas, el porcentaje debido a SARM, aumentó de 2.4 a 29% en los últimos 20 años, y a 38% en los hospitales de más de 500 camas (5). Un hecho interesante es que, en contra de lo previsto, las infecciones por SARM no reemplazan a las producidas por *S. aureus* sensible sino que se suman a ellas, como si se tratara de un germen diferente.

Los principales factores de riesgo (FR) que han sido asociados con la presencia de SARM en los hospitales son: origen nosocomial de la infección, hospitalizaciones previas y duraderas, terapia con antibióticos, estadía hospitalaria en áreas de alto riesgo como salas quirúrgicas, unidades de quemados y cuidado intensivo (UCIs), presencia prolongada de aparatos invasivos y exposición a pacientes colonizados o infectados. A su vez, los sitios más frecuentemente colonizados son la herida quirúrgica, la nasofaringe y la tráquea, especialmente en pacientes intubados, y el periné. La transmisión de paciente a paciente ocurre a menudo a través de las manos de los trabajadores de la salud, pero hay brotes descritos en los que la transmisión se ha originado en aerosoles u objetos inanimados.

Mecanismo de resistencia: El principal mecanismo de resistencia de SARM es la presencia de proteínas ligadoras de penicilina (PLP) 2a, por las cuales los betalactámicos no tienen afinidad. Su producción es codificada por el gen *mecA*, cuya expresión es usualmente heterogénea. Es decir, sólo una célula en 10^4 - 10^8 se muestra resistente cuando se usan los métodos de laboratorio tradicionales para su detección, por lo que en muchos centros están utilizando hoy sondas genéticas para el gen *mecA*, cuya presencia excluye el uso de derivados penicilínicos. Frecuentemente estas cepas son también resistentes a aminoglicósidos, fluoroquinolonas, eritromicina y clindamicina, pero todavía en nuestro país son a menudo sensibles a trimetoprim/sulfametoxazole (T/S) y rifampicina (RFP). Los glicopéptidos, vancomicina y teicoplanina, son sin lugar a dudas la base del tratamiento, y ya pronto tendremos disponible en el país el quinupristin-dalfopristin, estreptograminas de acción sinérgica que pudieran ocupar un lugar importante dentro del arsenal terapéutico contra este germen (19).

Medidas de control: Las principales medidas de control aceptadas son el lavado riguroso de las manos y el uso de guantes y blusas quirúrgicas cuando el contacto con el paciente así lo amerite. La utilidad de los cultivos de vigilancia en el personal de la salud sólo se justifica en

caso de epidemias, durante las cuales también se ha demostrado éxito con la utilización de prácticas estrictas de control de infección, como precauciones de barrera y aislamiento pertinentes (9), asignación de personal de atención y uso de objetos inanimados exclusivos para cada paciente, etc. En situaciones endémicas, su utilidad es dudosa. Fallas en la implementación de las medidas adecuadas para controlar su diseminación, muy posiblemente explican el porque en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP) de Medellín, el 90% de los aislamientos de SARM corresponden a una misma cepa (10). El tratamiento de los pacientes colonizados, usualmente con T/S + RFP + mupirocina tópica, sólo debe considerarse para frenar un brote epidémico o para prevenir infecciones recurrentes.

Bacilos Gram-negativos (BGN) multirresistentes (MR)

Epidemiología: La presencia de BGN productores de betalactamasas con capacidad de hidrolizar las cefalosporinas de tercera generación, ha reducido la utilidad de estos medicamentos. El problema se extendió con la descripción en Alemania en 1983 de los primeros casos de *K. pneumoniae* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Las BLEE, también presentes en *E. Coli* y *P. mirabilis*, se detectaron seis años después en América. Desde entonces se han informado varias epidemias, especialmente en grandes centros docentes hospitalarios, en algunos de los cuales la prevalencia de *Klebsiella* spp. resistente a ceftazidima (CAZ) se incrementó de 16% en 1989 a 43% en 1993 (11). En ellos, durante el mismo período, la resistencia de *P. aeruginosa* a CAZ permaneció estable. Además de *Klebsiella* spp. MR, se ha descrito también el aislamiento cada vez más frecuente, especialmente en UCIs y áreas semejantes, de *Acinetobacter baumannii* y *P. aeruginosa* resistentes a múltiples antibióticos, incluidos imipenem y ciprofloxacina, y de *Enterobacter* spp. y otros BGN no fermentadores, comúnmente resistentes a aminoglicósidos, fluoroquinolonas y a casi todos, o a todos, los betalactámicos.

Los FR asociados con la aparición y diseminación de estos gérmenes son el uso previo de

antibióticos de amplio espectro, especialmente cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas, estancias prolongadas en UCIs, presencia de aparatos médicos invasivos y procedimientos quirúrgicos previos.

Mecanismos de resistencia: La resistencia de *K. pneumoniae* a las cefalosporinas de tercera generación es debida a la presencia de BLEE. Su origen es plasmídico, lo que explica su rápida diseminación, tanto horizontal como vertical, a especies y géneros diferentes. Es interesante anotar que la resistencia *in vitro* a CAZ implica resistencia a todas las otras cefalosporinas de tercera generación, y está asociada frecuentemente con concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) más altas a las de cuarta generación y a los inhibidores de betalactamasas, al igual que con resistencia a otros muchos antibióticos (11). La resistencia de *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp. y *Citrobacter* spp. a estos medicamentos es, en cambio, debida a betalactamasas de origen cromosomal, descritas mucho antes que las BLEE, pero de más lenta diseminación. Su producción puede ser constitutiva o inducida por antibióticos, y su presencia generalmente está asociada también a resistencia a inhibidores de betalactamasas y otros antibióticos. En estos gérmenes se ha descrito además la presencia de carbapenemasas, metaloenzimas capaces de inactivar el imipenem, y alteraciones en las porinas, las cuales dificultan el acceso de antibióticos al interior de la bacteria. Frecuentemente coexisten varios de estos mecanismos en un mismo germen, lo que hace particularmente difícil su tratamiento.

Medidas de control: El lavado riguroso de las manos y la implementación de políticas estrictas para el control de infecciones, que incluyen el uso juicioso de precauciones de barrera, han sido junto con la restricción al uso de CAZ, las medidas generalmente recomendadas. Sin embargo, la facilidad con la que los plásmidos se transfieren horizontalmente a otras bacterias, limita su eficacia para controlar la diseminación de BLEE.

El tratamiento de las infecciones por BGN MR es difícil. Frecuentemente deben utilizarse

carbapenems (únicos betalactámicos con actividad consistentemente bactericida contra ellos) o cefalosporinas de cuarta generación, a menudo combinadas con aminoglicósidos, buscando sinergismo. Las nuevas quinolonas como levofloxacina o moxifloxacina pudieran ser una alternativa, pero ocasionalmente heredan la resistencia a ciprofloxacina. La resistencia puede, eventualmente, ser general para todos los antibióticos conocidos.

Enterococo resistente a Vancomicina (ERV)

Epidemiología: La prevalencia de enterococo como patógeno responsable de infecciones nosocomiales ha incrementado significativamente en los últimos años. Pero es la diseminación hospitalaria de ERV lo que más preocupa a las instituciones de salud en Estados Unidos, en donde incrementó 20 veces entre 1989 y 1993. En la ciudad de New York, por ejemplo, 8% de todos los enterococos, y más del 50% de los *E. faecium*, corresponden a ERV. En Europa, en cambio, los aislamientos de fuentes ambientales son muy frecuentes, pero los brotes clínicos en humanos han sido inusuales.

La transmisión de ERV puede ocurrir de persona a persona, a través del personal de salud o del ambiente inanimado. Es más común entre pacientes neutropénicos, transplantados, sometidos a procedimientos quirúrgicos abdominales o cardiotorácicos y expuestos durante tiempo prolongado a antibióticos, especialmente cefalosporinas y vancomicina. El mayor número de aislamientos hospitalarios proviene de orina, especialmente en pacientes con sonda vesical, pero recientemente han aumentado los casos de bacteremia nosocomial.

Mecanismos de resistencia: La resistencia a vancomicina fue informada por primera vez en 1988. Es principalmente de origen plasmídico, y es mediada por transposones, lo que ha permitido su diseminación y transferencia por conjugación a otras especies, incluyendo *S. aureus*. Se han descrito tres fenotipos llamados VanA (el más frecuente y mejor definido), VanB y VanC, cuyas características se enumeran en la Tabla 1.

La resistencia ocurre cuando la bacteria cambia los aminoácidos terminales del péptidoglicano, D-alanina-D-alanina, por D-alanina-D-lactato (VanA y VanB) o D-alanina-D-serina (VanC), de tal forma que la vancomicina ya no puede unirse a ellos. Su detección en el laboratorio puede ser difícil cuando se usan métodos automatizados para su identificación.

Medidas de control: Debido a que el uso indiscriminado de vancomicina se ha asociado a la presencia de ERV, en 1995 los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) recomendaron restringir su uso empírico, ya rutinario, en los hospitales (12). Además, las medidas para el aislamiento de contacto de los pacientes infectados o colonizados, deben llevarse a cabo estrictamente.

El tratamiento es difícil. La teicoplanina es útil, pero únicamente si el fenotipo es diferente al VanA. La combinación, de dos estreptograminas de acción sinérgica, quinupristin y dalfopristin puede ser efectiva contra *E. faecium*, pero no contra *E. faecalis*. Algunas cepas de ERV pueden ser suficientemente inhibidas por ampicilina, especialmente cuando ésta se administra por vía parenteral y en altas dosis. En casos de sensibilidad in vitro, la nitrofurantoína puede ser eficaz en infecciones urinarias bajas. Además se han ensayado esquemas con vancomicina + ampicilina + gentamicina, o ciprofloxacina + RFP + gentamicina, cuando el germen es susceptible a niveles altos de ellos. Las nuevas quinolonas, de actividad aumentada contra Gram positivos (levofloxacina, sparfloxacina y clinafloxacina), pudieran tener también alguna utilidad.

Streptococcus pneumoniae (Sp) con sensibilidad disminuida a penicilina (SDP)

Epidemiología: La prevalencia de Sp con SDP (CIM > 0.1 µg/mL) se ha acentuado significativamente en los últimos años en toda América. En Estados Unidos aumentó 60 veces entre 1987 y 1992, y actualmente representan 30% de todos los aislamientos de Sp. Para 1996, en Colombia, 12% de las cepas tenían SDP, pero dicho porcentaje se ha incrementado a más del doble

TABLA 1.
Características de ERV con fenotipos
VanA, VanB y VanC de resistencia a los glicopéptidos (5)

	VanA	VanB	VanC
Glicopéptido (CIM $\mu\text{g/mL}$)			
-Vancomicina	> 64	8 - 64	8 - 32
-Teicoplanina	> 16	< 1	< 1
Resistencia Inducible			
-Vancomicina	Sí	Sí	No
-Teicoplanina	?	No	?
Mecanismos	Transposones	Cromosomal	Cromosomal
Especies afectadas	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	<i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i>

desde entonces (13). Es característico que la SDP se comparta con resistencia a otros antimicrobianos, como T/S, eritromicina, cloranfenicol, cefotaxima, y a varios de ellos simultáneamente.

El Sp con SDP es más prevalente entre niños menores de seis años, contactos de portadores, individuos inmunosuprimidos o con enfermedades graves y en quienes se han usado antimicrobianos previamente. Su importancia epidemiológica entonces es la misma en los hospitales, en las guarderías y en la comunidad.

Mecanismo de resistencia: La resistencia a la penicilina es debida a cambios en los genes que codifican la producción de las PLPs de alto peso molecular, cuyas alteraciones les confieren menor afinidad por todos los betalactámicos. A mayor número de alteraciones en las PLPs, mayor nivel de resistencia. Sin embargo, el grado de resistencia varía entre los diferentes betalactámicos, de tal manera que ciertas cefalosporinas de tercera generación como cefotaxima y ceftriaxona, pueden ser efectivas contra muchas cepas con SDP. No se han demostrado cepas de Sp que produzcan betalactamasas, ni hay evidencia de plásmidos que expliquen la diseminación de la resistencia a la penicilina (14).

La SDP debe investigarse en el laboratorio restando todos los aislamientos clínicamente significativos de Sp con discos de 1 μg de oxacilina, y su presencia debe confirmarse determinando

la CIM. Las cepas con SDP pueden tener resistencia intermedia (CIM entre 0.1 - 1 $\mu\text{g/mL}$) o alta (CIM > 1 $\mu\text{g/mL}$). Generalmente, las primeras son 2-3 veces más frecuentes que las segundas. Es importante que el laboratorio defina la CIM de la cepa infectante, especialmente en casos de bacteremias y meningitis, para evaluar de la mejor manera posible las distintas alternativas terapéuticas. Por ejemplo, una neumonía causada por Sp cuya CIM sea 2 $\mu\text{g/mL}$ puede tratarse con penicilina a dosis altas, pues los niveles así alcanzados en el suero superan varias veces la CIM. Pero si la infección es meníngea, la concentración del antibiótico en el SNC es insuficiente, pues sólo llega allí el 15-20% de la dosis administrada. Debe entonces utilizarse vancomicina, con o sin ceftriaxona o cefotaxima, de acuerdo a la CIM de estos antibióticos. Dicho sea de paso, la determinación en el laboratorio de dicha CIM debe hacerse por métodos convencionales o por E-test, pues para evaluar Sp con SDP, las modalidades automatizadas no son confiables (15).

Medidas de control: La vacuna de 23 serotipos disponible en el mundo cubre 80-90% de los serotipos que causan enfermedad invasiva. Sin embargo, su poder inmunógeno es pobre en niños menores de dos años, en quienes se estudia una vacuna conjugada con proteínas semejante a la utilizada contra *H. influenzae*. En adultos, su eficacia para prevenir bacteremia es de 60-70%.

No se conoce con certeza su capacidad para evitar el estado de portador.

El valor de las medidas de aislamiento respiratorio para evitar la transmisión de persona a persona no ha sido demostrado. Actualmente se recomienda sólo la aplicación estricta de las precauciones estándar.

El tratamiento, como se dijo antes, depende del nivel de resistencia y del sitio de infección. En infecciones sistémicas serias por Sp con resistencia alta a la penicilina, debe usarse vancomicina con o sin rifampicina, si la cepa es sensible a ésta. Parece ser que la combinación de vancomicina con ceftriaxona es superior a cualquiera de las dos aisladamente (16). Para el tratamiento oral de otitis media o sinusitis, la amoxicilina a dosis altas parece ser la droga más activa.

Situación en Colombia

El país no es ajeno al problema. Como fiel representante del tercer mundo, no existe control a la venta y uso de antibióticos, la vigilancia epidemiológica es insuficiente, y la implementación de medidas de control para evitar la diseminación de estas bacterias multirresistentes es, por razones económicas, prácticamente imposible. El HUSVP, como la mayoría de los hospitales de docencia de las grandes ciudades colombianas, es reflejo claro de la situación nacional. En nuestro Hospital, la prevalencia de SARM viene en aumento desde 1986, hasta convertirse en un problema endémico. Aunque hoy en día está alrededor del 40% (10), existen áreas críticas como las UCIs y las salas de hospitalización de pacientes quirúrgicos, en donde su prevalencia es cercana al 80%.

Los BGN MR representan un problema de igual magnitud. Nuestros aislamientos de *E. coli* son en su mayoría resistentes a ampicilina (70-80%) y T/S (50-60%), mientras que la sensibilidad a ciprofloxacina viene cayendo considerablemente en los últimos años, hasta 77% durante 1998. La sensibilidad a amikacina y cefalosporinas de tercera generación también ha disminuido hasta 90%. Aproximadamente 30% de las cepas de *K. pneumoniae* y *Enterobacter* sp. son resistentes a

las cefalosporinas de tercera generación, y a menudo son también MR. *P. aeruginosa* no escapa al fenómeno, y frecuentemente es resistente a ceftazidima (32%), aztreonam (42%), amikacina (42%), imipenem (45%) y ciprofloxacina (39%), pero sin lugar a dudas, *Acinetobacter* sp. es el problema mayor, pues sólo los carbapenems son efectivos en más del 50% de los casos (17).

Apenas en 1998 hicieron su aparición en Colombia los primeros casos de ERV. En el HUSVP se presentaron 14 casos, todos *E. faecium* del fenotipo VanA. Además, aumentó hasta 28% el porcentaje de cepas de Sp con SDP (17). Pero nada hace pensar que el problema se detendrá allí. Son cada día más y más los casos de infecciones por "superbacterias" resistentes a todos los antibióticos, y son cada día, en parte por la crisis del sector hospitalario y de la salud en general, menos los recursos para enfrentarlas y evitar su diseminación.

El reto es grande. Nuestra casa está llena de monstruos que viven en todas partes y nos amenazan a diario. La solución está más aiiá de cada uno de nosotros. Sólo aproximándonos respetuosamente al problema, abordándolo con método y rigor científico, con imaginación y disciplina, podremos defendernos de ellos. Como lo afirma Joshua Lederberg (18), "en la competencia contra los genes microbianos, nuestra mejor arma es nuestro ingenio, no la selección natural de nuestros genes".

Referencias

1. Donowitz GR, Mandell GL. Beta-lactam Antibiotics. N Engl J Med 1988; 318:419-426.
2. Levy SB. Multidrug Resistance: A Sign of the Times. N Engl J Med 1998; 338:1376-1378.
3. Murray BE. Can Antibiotic Resistance Be Controiiied? N Engl J Med 1994; 330:1229-1230.
4. Gold HS, Moellering RC. Antimicrobial-Drug Resistance. N Engl J Med 1996; 335:1445-1453.
5. Segal-Maure S, Urban C, Rahal JJ. Current Perspectives on Multidrug-Resistant Bacteria. Infect Dis Clin North Am 1996; 4:939-957.
6. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, et al. Emergence of Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 1999; 340:493-501.
7. Sieradzki K, Roberts RB, Haber SW, Tomasz A. The Development of Vancomycin Resistance in a Patient with

- Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. *N Engl J Med* 1999;340:517-523.
8. **Tenover FC, McGowan JE.** Reasons for the Emergence of Antibiotic Resistance. *Am J Med Sci* 1996; 311:9-16.
 9. **Garner JS,** Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for isolation precautions in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17:53.
 10. Vélez LA, **Arroyave M, González G, Toro L, Robledo J.** Características clínico-epidemiológicas y moleculares de las infecciones por *Staphylococcus aureus*. Resistente a la Meticilina en el HUSVP durante 1994. Resumen F-3. Primer Encuentro Nacional de Investigación en Enfermedades Infecciosas. Rionegro, Antioquia, 1998.
 11. **Itokazu GS, Quinn JP, Bell-Dixon C, Kahan FM, Weinstein RA.** Antimicrobial Resistance Rates among Aerobic Gram-negative Bacilli Recovered from Patients in Intensive Care Units: Evaluation of a National Postmarketing Surveillance Program. *Clin Infect Dis* 1996; 23:779-784.
 12. Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for Preventing the Spread of Vancomycin Resistance-Recommendations from the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44(RR-12):1.
 13. **Agudelo CI, Castañeda E, et al.** Vigilancia por el Laboratorio de *Streptococcus pneumoniae* Aislado de Procesos Invasores en Niños Menores de 5 Años, 1994-1998. Informe Quincenal Epidemiológico Nacional 1998; 3:250-255.
 14. **Fraimow HS, Abrutyn E.** Pathogens Resistant to Antimicrobial Agents. Epidemiology, Molecular Mechanisms, and Clinical Management. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 3:497-530.
 15. **Jacobs MR.** Treatment and diagnosis of infections caused by drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1992; 15:119.
 16. **Friedland IR, McCracken GH.** Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994; 331:377.
 17. HUSVP-Laboratorio de Microbiología: Informe de sensibilidad de los microorganismos a los antibióticos Enero-Diciembre 1998, Medellín.
 18. **Lederberg J.** Infectious diseases as a evolutionary paradigm. *Emerg Infect Dis* 1997; 3:417-423.
 19. Vélez LA, **Mejía GI, Robledo J.** Actividad in vitro de Quinupristín/Dalfopristín (Synercid®). *Rev Infect* 1999; 3(2): 88-94.