

Sesión extraordinaria. Instituto Nacional de Pediatría

A mediados del año 2003 tuvo lugar una Sesión Extraordinaria en la Academia Nacional de Medicina conjuntamente con el Instituto Nacional de Pediatría. La coordinó el Dr. José Luis Arredondo García. Se presentaron cinco trabajos cuyo tema común fue el problema de la susceptibilidad y las resistencias de las diversas bacterias a los tratamientos médicos. El contenido de esos trabajos se publica in extenso en este fascículo de nuestra revista.

ESTADO ACTUAL DE LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS

Dr. José Luis Arredondo García
Jefe de la Unidad de Apoyo a la Investigación Clínica
Instituto Nacional de Pediatría

La resistencia a agentes antimicrobianos está emergiendo en una amplia variedad de gérmenes patógenos; se ha vuelto común en diversos organismos como estafilococos, enterococos, neumococos, algunas especies de salmonela, klebsiella, entre muchos otros. Esto ha propiciado el desarrollo de cepas multiresistentes que representan un reto para los clínicos debido a que han tenido que modificar los regímenes de tratamiento antimicrobiano empírico. La diseminación de estos organismos multiresistentes no sólo ocurre con agentes patógenos intrahospitalarios, sino con organismos adquiridos en la comunidad. Esto complica la terapia antiinfecciosa y subraya la necesidad de políticas eficaces para el control de infecciones.

La emergencia y diseminación de múltiples organismos resistentes se debe a varios factores: las mutaciones en los genes comunes de resistencia que extienden su espectro de actividad; el intercambio de la información genética entre microorganismos en los que se transmiten genes de resistencia a nuevos hospederos; el desarrollo de condiciones del ambiente

en hospitales y comunidades (presiones selectivas) que facilitan el desarrollo y diseminación de organismos resistentes; la proliferación y diseminación en algunos casos en forma global, de múltiples clones de bacterias resistentes; la incapacidad de algunos laboratorios de aplicar métodos de detección de fenotipos de resistencia emergente¹.

La resistencia "intrínseca" a un agente antimicrobiano es atributo inherente a cada especie. Estos organismos pueden no actuar sobre un blanco que sea susceptible o poseen barreras naturales que impiden al agente alcanzar su blanco. La resistencia "adquirida" se debe a un cambio en la composición genética de una bacteria, de tal forma que un antibiótico previamente efectivo deja de serlo conforme pasa el tiempo².

Las enzimas inactivadas son el mecanismo predominante de resistencia a muchas clases de los principales agentes antimicrobianos. Las β -lactamasas pueden ser mediadas por plásmidos o por cromosomas y su expresión puede ser constitutiva o inducida. Las modificaciones de los sitios blanco son usadas ampliamente por las bacterias para desarrollar resistencia a una amplia variedad de antibióticos.

Hace 20 años, las bacterias que eran resistentes a los agentes antimicrobianos eran detectadas fácilmente en el laboratorio debido a que la concentración del antibiótico requerido para inhibir su crecimiento era relativamente alta y era muy diferente a lo que sucedía con las cepas susceptibles. Sin embargo, los nuevos mecanismos de resistencia, ocasionan cambios más sutiles en las distribuciones de poblaciones bacterianas, lo que puede dificultar la diferenciación de organismos tales como los estafilococos resistentes a vancomicina de los sensibles a vancomicina, o el reconocimiento de las cepas de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* productoras de β -lactamasas de amplio espectro¹.

La expansión continua de nuevas pruebas de detección, ha sido motivo de preocupación a los laboratorios de microbiología debido al incremento de los costos y del tiempo. La emergencia de resistencia

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

ha requerido adaptaciones y modificaciones de las técnicas diagnósticas de laboratorio, de la terapia antiinfecciosa y del control de las infecciones. Los laboratorios clínicos deben estar al tanto constantemente de los cambios en los patrones de sensibilidad de los microorganismos patógenos¹.

El problema de la resistencia a los agentes antimicrobianos es universal. Se requieren estrategias de control con guías de su uso prudente y juicioso si deseamos preservar la eficacia de nuestro arsenal terapéutico en la próxima década.

Infección por *Staphylococcus epidermidis*. Perfil de sensibilidad y resistencia

Los estafilococos coagulasa negativa (SCN) están distribuidos ampliamente sobre la superficie del cuerpo humano, donde constituyen la mayoría de la microflora comensal bacteriana. Entre los SCN el *Staphylococcus epidermidis* es la especie más frecuentemente aislada y la principal responsable de infección. En el pasado, los SCN eran considerados como no patógenos y su aislamiento en el laboratorio se atribuía a contaminación de la muestra. En años recientes, el *S. epidermidis* es el patógeno principal en las infecciones nosocomiales. El análisis epidemiológico de la enfermedad por SCN se ha enfocado a las infecciones hospitalarias adquiridas debido a la estrecha relación entre el uso de dispositivos médicos implantados a los pacientes y su colonización por SCN. Las infecciones comunitarias de adquisición asociadas con SCN generalmente ocurren en pacientes con catéteres internos de forma crónica, prótesis articulares y otros dispositivos³.

La piel de los pacientes y trabajadores de la salud, el equipo médico, la ropa del personal y las superficies del ambiente pueden ser la fuente de cepas de *S. epidermidis* resistentes a varios antibióticos. El uso creciente de dispositivos intravasculares es la razón principal por la que el *S. epidermidis* es una de las causas más frecuentes de bacteremia de adquisición hospitalaria. Cerca de 70% de las cepas de *S. epidermidis* que circulan en el ambiente hospitalario pueden ser resistentes a la meticilina (MRSE). La mayoría de estas cepas también son resistentes a otros antimicrobianos. Preocupa en particular la emergencia de *S. epidermidis* con baja resistencia a los glicopéptidos. Más aún, las cepas MRSE son reservorios de genes de resistencia

antimicrobiana que pueden ser transferibles a otros estafilococos^{4,5}.

Los métodos tradicionales para tipificar SCN como la biotipificación, el perfil de resistencia antibiótica y el análisis de plásmidos son limitados debido a la pobre discriminación y reproducibilidad. Es más eficaz el uso de técnicas moleculares como la electroforesis en gel de campos pulsados (PFGE) y la amplificación del DNA polimórfico mediante técnicas de reacción en cadena de polimerasa (PCR) combinadas con el análisis fenotípico⁶.

La producción de una biocapa compuesta de células inmersas en una matriz bacteriana, es lo que determina el carácter patógeno importante en las infecciones relacionadas a dispositivos protésicos. Numerosas publicaciones han sugerido que existe una correlación potencial entre los niveles de resistencia a los antibióticos β -lactámicos y el fenotipo de biocapa en los estafilococos. El proceso de adhesión para formar la biocapa madura se efectúa a través de una adhesina polisacárida capsular (PS/A), de una de muchas proteínas (incluyendo la autolisina) o ambas; posteriormente se inicia la acumulación de células debido a la producción de una adhesina intercelular polisacárida (PIA). La PIA es codificada por el operón *ica*, que al parecer también codifica la PS/A.

La resistencia de los estafilococos a la meticilina es mediada más comúnmente por el gen *mecA*, el cual codifica una PBP 2a con baja afinidad a todos los β -lactámicos. Este mecanismo es responsable de la resistencia a meticilina en más del 98% de los aislamientos resistentes y se ha observado una resistencia cruzada al TMP/SMX y a la gentamicina en algunas cepas. El gen *mecA* está ampliamente distribuido en los estafilococos coagulasa positiva y negativa y es transportado en un transposón, que está integrado en el locus *mec* del DNA bacteriano. La expresión de este gen puede ser constitutiva o inducible. La expresión de la resistencia también depende en parte, de otros genes cromosómicos, los cuales son parte del metabolismo de la peptidoglicana celular y pueden regular el grado de resistencia sin alterar los niveles de PBP2a⁶.

Los antibióticos macrólidos, licosamidas y estreptograminas (MLS) se usan ampliamente en el tratamiento de infecciones estafilocócicas. Es

prevalente la resistencia a macrólidos y lincosamidas entre los estafilococos. La resistencia contra estreptograminas, las cuales consisten de dos componentes, estreptograminas tipo A y B (ej. pristinamicina, dalfopristin/quinupristin), es infrecuente. Se han identificado tres genes determinantes relacionados, *ermA*, *ermB* y *Eric*, que confieren resistencia a MLS mediante la alteración del sitio blanco del ribosoma. Esta resistencia puede ser inducible o constitutiva. El gen *msrA*, confiere el denominado fenotipo MS por eflujo. Los genes *linA* confieren resistencia solamente a lincosamidas. La resistencia de los estafilococos a las estreptograminas del tipo A puede deberse a dos mecanismos: 1) el gen *vgaB* que codifica proteínas de unión relacionada a ATP involucradas probablemente en un eflujo activo y 2) el gen *vatB* que codifica acetiltransferasas. El gen *vgb* codifica una lactonasa inactiva a los antibióticos estreptograminas del tipo B ⁷.

Las quinilonas mostraron inicialmente actividad en contra de MRSE. Sin embargo, han emergido cepas de *S. epidermidis* resistentes, particularmente a la ciprofloxacina. Los mecanismos de resistencia bacteriana a las quinilonas se deben a las alteraciones en las enzimas blanco de las quinolonas, la DNA girasa y la DNA topoisomerasa IV. Al parecer las modificaciones en las subunidades *GyrA* y *GyrB* y *ParA* y *ParC* confieren la resistencia a este grupo de antibióticos ⁸.

La resistencia de los SCN a la vancomicina fue señalada por primera vez hace más de 20 años. Sin embargo, el primer informe de un aislamiento clínicamente significativo fue en 1987. Desde entonces se han publicado al menos otros cinco casos documentados de SCN con susceptibilidad disminuida a la vancomicina. Afortunadamente, parece que la frecuencia de estos organismos todavía es muy baja. Las explicaciones posibles son el uso indiscriminado previo de vancomicina; el hecho de que estos aislamientos fueron parte de un brote; la posibilidad de que los investigadores usaran una técnica más sensible de detección de resistencia a la vancomicina. Este hecho debe alertarnos, ya que indica que estos organismos pueden llegar a ser endémicos en las unidades de salud. Los mecanismos de resistencia a la vancomicina se desconocen. Al parecer las cepas de *S.*

epidermidis resistentes a la vancomicina tienen alterados los precursores de la pared celular ^{9,10}.

En la actualidad los glicopéptidos están entre los últimos antibióticos disponibles para el tratamiento de infecciones nosocomiales por grampositivos resistentes a múltiples antimicrobianos junto con quinupristin-dalfopristin y linezolid.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tenover FC. Development and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents: An overview. *Clin Infect Dis* 2001;33(suppl3):S108-15
2. Kaye KS, Fraimow HS, Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents. *Epidemiology, molecular mechanisms, and clinical management*. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14:293-319
3. Raad I, Alrahwani A, Rolston K. *Staphylococcus epidermidis*: Emerging resistance and need for alternative agents. *Clin Infect Dis* 1998;26:1182-7
4. Fitzpatrick F, Humphreys H, Smyth E, et al. Environmental regulation of biofilm formation in intensive care unit isolates of *Staphylococcus epidermidis*. *J Hosp Infect* 2002;42:212-8
5. O'Gara JP, Humphreys H. *Staphylococcus epidermidis* biofilms: importance and implications. *J Med Microbiol* 2001;50:582-7
6. Miragaia M, Couto I, Pereira SFF, et al. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* clones: evidence of geographic dissemination. *J Clin Microbiol* 2002;430-8
7. Lina G, Quaglia A, Reverdy ME et al. Distribution of genes encoding resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramins among staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1062-6
8. Li Z, Deguchi T, Yasuda M, et al. Alteration in the GyrA subunit of DNA gyrase and the ParC subunit of DNA topoisomerase IV in quinolone-resistant clinical isolate of *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:3293-5
9. Srinivasan A, Dick JD, Peri TM. Vancomycin resistance in staphylococci. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:430-8
10. Tacconelli E, Tumbarello M, Donati K, et al. Glycopeptide resistance among coagulase-negative staphylococci that cause bacteremia: epidemiological and clinical findings from a case-control study. *Clin Infect Dis* 2001;33:1628-35
11. John MA, Pletch C, Hussain Z. In vitro activity of quinupristin/dalfopristin, linezolid, telithromycin and comparator antimicrobial agents against 13 species of coagulase-negative staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:933-8

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA GONOCÓCICA

Dr. Carlos J. Conde González
Instituto Nacional de Salud Pública

Hay dos patrones de resistencia antimicrobiana de la *Neisseria gonorrhoeae*. El primero es la resistencia

mediada por el ADN cromosomal, que se debe a mutaciones en genes cromosómicos específicos y es responsable del aumento de resistencia a la penicilina, a la tetraciclina, a las cefalosporinas, a la espectinomina y a las quinolonas. Por lo tanto, estas cepas pueden ser resistentes a algunos de los tratamientos utilizados ¹.

La otra forma de la resistencia antimicrobiana gonocócica es mediada por plásmidos, que son elementos extracromosomales de ADN, que se debe a la adquisición de plásmidos que codifican la resistencia a la penicilina. Esta última es causada por la producción de la enzima beta lactamasa capaz de hidrolizar el anillo beta lactámico de los fármacos penicilánicos ¹. Las cepas de *N. gonorrhoeae* que producen beta lactamasa fueron reconocidas por primera vez en los EE.UU. en 1976. Desde entonces ha aumentado su frecuencia que actualmente es de casi 30% de todos los aislamientos en ese país ². En México, hay pocos estudios sobre gonococos resistentes en algunos grupos poblacionales, con mecanismos que incluyen ambos tipos de resistencia referidos ^{3,4}.

La resistencia de alto nivel a la tetraciclina, también mediada por plásmidos, se identificó por primera vez en 1985. Desde entonces, se ha diseminado en gran parte de los EE.UU.. También se ha notificado en Canadá y en países de Europa, África y Asia ¹. En México todavía no se han aislado cepas de gonococo resistentes a cefalosporinas de tercera generación, a las quinolonas o con resistencia plasmática a la tetraciclina. Lo anterior podría deberse a que no se han estudiado colecciones bacterianas amplias y representativas de la población mexicana; además, no se han hecho estudios al respecto durante los últimos 15 años ⁵.

Este tipo de información es útil para establecer recomendaciones de tratamiento eficaz, lo que depende del grupo poblacional, del tipo de resistencia informada y de las rutas de diseminación de las propias cepas resistentes a los antimicrobianos.

Tratamiento y prevención

Las pruebas rápidas para detección de beta-lactamasas in vitro con discos de cefalosporina cromogénica y la realización de antibiogramas estandarizados por técnicas de dilución o difusión en agar –siempre que sea posible– son los elementos idóneos para establecer

los parámetros terapéuticos en la atención de la infección gonocócica ^{6,7}.

El tratamiento para cepas de gonococo sensibles a los antibióticos es de 4.8 millones de unidades de penicilina procaína intramuscular, en una sola dosis repartida en ambos glúteos. Ante la posibilidad de enfrentar cepas resistentes, un esquema alterno es la aplicación de ceftriaxona en dosis única intramuscular de 500 mg ^{2,8}.

En poblaciones con alto riesgo de adquisición de gonorrea y otras enfermedades venéreas, en particular la clamidiasis, se recomienda, además de la ceftriaxona, la doxiciclina oral, 100 mg cada 12 h por siete días consecutivos. En infección gonocócica aguda no complicada, otra opción es la espectinomina en una sola aplicación intramuscular de 2 g. Las quinolonas con las que hay experiencia en México, también se han utilizado con éxito para tratar la uretritis gonocócica y la cervicitis mucopurulenta agudas. Han sido eficaces para erradicar los síntomas (curación clínica) y el microorganismo (curación bacteriológica) las dosis orales únicas de 500 mg de ciprofloxacina o bien, de 400 mg de norfloxacina o enoxacina ^{2,9}.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dillon JAR, Yeung KH. Beta-lactamasas plasmids and chromosomally mediated antibiotic resistance in pathogenic *Neisseria* species. *Clin Microbiol Rev* 1989;2 suppl:125S-33S
2. Kook III EW, Hadsfield HH. Gonococcal infections in the adult. En: Holmes KK, Sparling PF, Mardh PA, Lemon SM, Stamm WE, Piot P, et al. (eds) *Sexually Transmitted Diseases*. 3rd Ed. New York McGraw-Hill 1999;pp451-66
3. Conde-González CJ, Uribe F, Cruz A, Hernández M, Calderón E. Gonorrhoea surveillance among female commercial sex workers from Mexico City. Abstracts of the IX International Pathogenic *Neisseria* Conference. Winchester, England 1994;30:413-15
4. Conde-González CJ, Calderón E, Nádár E, Mondragón VA. A three year survey of *Neisseria gonorrhoeae* in Mexico. En: Achtman M, Kohli P, Marchal C, Morelli G, Seiller A, Thiesen B (ed) *Neisseria 1990*. Proceedings of the 7th International Pathogenic *Neisseria* Conference. Berlin, Alemania Walter de Gruyter 1991;31-5
5. Conde-González CJ, Calderón E, Echaniz G, Solórzano F, Beltrán M. Serogroup specificity and antimicrobial susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Mexico City. *J Antimicro Chemother* 1988;21:313-416
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved Standard. 4th Ed. Wayne (PA). Document M7-A4 NCCLS 1997
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Per-

formance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved Standard 6th. Ed. Wayne (PA). Document M2-A6. NCCLS 1997

8. Calderón E, Conde CJ, De la Cruz R, Narcio L, Hirata C. Treatment of ordinary and penicillinase producing strains of *Neisseria gonorrhoeae* in Mexico City. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1987;8:13-18
9. Calderón E, Conde-González C, Echaniz G, Arredondo JL, Olvera J, Hirata C, et al. Results of treatment of uncomplicated urogenital gonorrhoeae with enoxacin compared with ceftriaxone. *Int J Clin Pharmacol Res* 1988;8:247-51.

INFECCIONES POR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PERFIL DE SUSCEPTIBILIDAD Y RESISTENCIA

Dra. Celia M Alpuche Aranda

Laboratorio de Infectología, Microbiología e Inmunología Clínicas

Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina

Universidad Nacional Autónoma de México-Hospital General de México

Las bacterias del género *Klebsiella* son gram negativas. Normalmente colonizan piel, nasofaringe y vías digestivas en el humano; causan una gran variedad de síndromes clínicos como infecciones de vías urinarias (IVU), neumonías, bacteremias, entre otros^{1,2}. Aunque en estos gérmenes hay componentes bacterianos que se consideran factores de virulencia³ no es común asociarlas a infecciones en huéspedes inmunocompetentes; sin embargo, es muy frecuente que causen infecciones nosocomiales (IN) y oportunistas en pacientes con enfermedades subyacentes como diabetes, alcoholismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etc.^{1,2}. En los EE.UU la *K. pneumoniae* es el principal microorganismo causal de IVU nosocomial (12-24%).

El estado de portador de *Klebsiella* aumenta hasta tres veces en pacientes hospitalizados y en el caso de neonatos, en 90 a 100% de los hospitalizados⁴.

Las infecciones nosocomiales por *Klebsiella* son frecuentes en prematuros, sobre todo en la Unidades de Cuidados Intensivos y especialmente en las neonatales (UCIN)^{2,5-7}. Las especies de *Klebsiella* frecuentemente causan sepsis neonatal, con manifestaciones tempranas y tardías^{6,7}. Dentro de este género la especie *Klebsiella pneumoniae* (Kpn) es la más

importante médicamente²; la *K. oxytoca* y la *K. ozanea* también han sido informadas.

En México la *K. pneumoniae* está entre las cinco primeras causantes de IN bacterianas⁸ y en un estudio de prevalencia de IN en 25 hospitales pediátricos el principal microorganismo identificado como causa de bacteremias nosocomiales fue la *Klebsiella pneumoniae*⁹. Las manos del personal médico y paramédico, en combinación con la colonización el tubo digestivo de neonatos hospitalizados en UCIN sirven como reservorio y transmisión de esta bacteria que causa múltiples infecciones en el mundo y en nuestro país¹⁰⁻¹³.

Las características de estos brotes en México han sido principalmente las IN asociadas a bacteremias y neumonías. En algunos casos se ha demostrado colonización del tubo digestivo de estos niños^{12,13}. En algunos de esos brotes se han identificado factores de riesgo para adquirir infecciones por esta bacteria, con datos semejantes en la literatura internacional, como son prematuridad, bajo peso al nacimiento, uso previo de antibióticos de amplio espectro, presencia de catéteres intravenosos centrales entre otros^{5,12,13}. En un brote del Hospital General del IMSS en Durango¹², se demostró además como factor de riesgo la sobrepoblación de la UCIN y la presencia de personal de enfermería sin entrenamiento en áreas de terapia intensiva (Cuadro 1). Otra característica de estos brotes por *K. pneumoniae* en las UCI en México es que se identifican cepas multiresistentes.

El uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro particularmente en las UCI propicia la aparición de cepas bacterianas multiresistentes; el incremento de la resistencia a diferentes tipos de antibióticos en bacterias del género *Klebsiella* es un claro ejemplo de ello^{2,14,15}. Los principales mecanismos de resistencia^{2,16,17} en cepas de *Klebsiella pneumoniae* y *oxytoca* son: la presencia de betalactamasas como la betalactamasa cromosomal de la clase A que confiere resistencia a la ampicilina pero susceptible de ser bloqueada por inhibidores de betalactamasas. Otro mecanismo de resistencia identificado cada vez con más frecuencia en bacterias del género *Klebsiella* particularmente *K. pneumoniae* es la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLES) que le confiere resistencia a las cefalosporinas de tercera, cuarta generación y monobactámicos conocidas como

Cuadro 1. Factores de riesgo identificados en un brote de sepsis y neumonía nosocomial causado por *K. pneumoniae* multirresistente

| | % casos N = 6 | % controles N = 12 | OR (IC _{95%}) | | |
|---|------------------|-----------------------|-------------------------|------|------|
| Catéter venoso central | 66 | 8 | 24 (1.17-1275) | | |
| Ventilación mecánica | 100 | 23 | 16.67 (1.02-864) | | |
| Mezcla de soluciones IV | 100 | 30 | 14 (1.1-691) | | |
| Uso de antibióticos | 100 | 31 | 14 (1.1-691) | | |
| Alimentación parenteral | 16 | 8 | 5.20 (1.17-1275) | | |
| Ruptura prematura de membranas | 33 | 15 | 2.75 (0.14-48) | | |
| Peso al nacimiento ≤ 2500 g | 66 | 54 | 1.71 (0.16-24.78) | | |
| | Pre-epidémico | Epidémico | Postepidémico | F | P |
| Índice (X ± DE) | | | | | |
| Paciente/enfermera | 2.30 ± 0.20 | 2.65 ± 0.58 | 2.63 ± 0.44 | 2.56 | .09 |
| Paciente/enfermera especialista en UCIN | 0.76 ± 0.56 | 2.69 ± 1.95 | 1.53 ± 0.51 | 8.30 | .001 |

Tomado de la referencia 13.

cefalosporinas de espectro extendido (CEE). Estas BLEEs fueron descritas originalmente en Europa en 1983, pero inmediatamente después se describieron en Estados Unidos de Norteamérica y a partir de entonces se han descrito prácticamente en todo el mundo. La gran mayoría de los genes que codifican para estas enzimas se encuentran en plásmidos conjugativos. La resistencia de estas bacterias a carbapenemes se debe a la producción de metalobetalactamasas acarreadas en plásmidos ^{16,17}.

Estas bacterias también han desarrollado resistencia a CEE por la producción de enzimas autoinducibles del tipo AmpC. Las cepas de *Klebsiella* resistentes a betalactámicos con frecuencia también son resistentes a los aminoglucósidos debido a la producción de enzimas modificadoras de los aminoglucósidos.

Recientemente se ha observado un incremento en la resistencia a quinolonas de estas bacterias por alteraciones en la DNA girasa, así como mutaciones en los genes para porinas, lo que reduce la permeabilidad al antibiótico; se han desarrollado bombas de flujo hacia el exterior que no permiten la concentración de la quinolona en el interior de la bacteria. La asociación de resistencia a varios tipos de antibióticos, como la resistencia a más de un tipo de betalactámicos y a aminoglucósidos se ha explicado por la presencia de megaplásmicos que acarrean "casetes" de multiresistencia y que son conjugativos para estas especies de *Klebsiella* ¹⁸.

La aparición y diseminación de estos elementos genéticos de resistencia a los diferentes antibióticos explica el incremento en el fenotipo de resistencia antimicrobiana detectado en cepas de *Klebsiella spp* en diferentes estudios de vigilancia de patrones de susceptibilidad antimicrobiana.

El programa SENTRY señaló que la mayor prevalencia de *K. pneumoniae* resistentes a CEE, se encontró en América Latina (45%), seguida por regiones Asiáticas (25%), Europa (23%), Estados Unidos (8%) y Canadá (5%). Esta resistencia en América Latina se acompaña de resistencia a otros antibióticos como tobramicina en un 83.5%, gentamicina en 66.3%, amikacina en 66.1%, tetraciclina 52%, sulfametoxazol/trimetropim en 12.1% y ciprofloxacina en 23.1% (Cuadro 2) ¹⁹. En 1999, en México, la Red de Vigilancia de Resistencia Antimicrobiana, que recopila información de 15 centros en toda la República, informó que hubo resistencia de *K. pneumoniae* a CEE, como la ceftazidina, hasta en un 29.5% de los casos, lo cual aumentó hasta casi 50% en 2001 (comunicación personal y manuscrito en preparación).

Los brotes en las UCIN descritos recientemente en México ¹¹⁻¹³, se caracterizaron por la elevada resistencia a CEE como la ceftazidima (CIM >128 mg/L), asociada a resistencia a amikacina, gentamicina, ampicilina entre otros antibióticos. Afortunadamente en todos estos casos estas cepas de *K. pneumoniae* todavía son susceptibles a carbapenemes y fluoroquinolonas.

Cuadro 2. Porcentaje de aislamientos de *K. pneumoniae* expresando fenotipo de BLEE en combinación con resistencia a otros antibióticos (Programa de Vigilancia Antimicrobiana SENTRY, 1997-1999¹⁹)

| País o región | % productoras de BLEEs (n) | % resistencia a otros antibióticos | | | | | |
|--------------------------|----------------------------|------------------------------------|------|------|------|---------|------|
| | | TOB | GENT | AMIK | TET | TMP-SMZ | CIP |
| Canadá (n = 368) | 4.9 (18) | 16.7 | 16.7 | 5.6 | 61.1 | 5.6 | 22.2 |
| Europa (n = 946) | 22.6 (214) | 80.8 | 65.0 | 54.2 | 49.5 | 6.4 | 24.3 |
| América Latina (n = 897) | 45.4 (407) | 83.5 | 66.3 | 66.1 | 52.0 | 12.1 | 23.1 |
| Estados Unidos | 7.6 (153) | 54.2 | 49.0 | 11.1 | 44.4 | 17.0 | 34.6 |
| Asia | 24.6 (560) | 72.5 | 58.7 | 37.7 | 55.1 | 25.4 | 44.2 |

TOB: tobramicina; GENT: gentamicina; AMIK: amikacina; TET: tetraciclina; TMP-SMZ: trimetoprim-sulfametoxazol; CIP: ciprofloxacina. Datos tomados de la referencia 19.

Cuadro 3. Patrón de susceptibilidad antimicrobiano de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* causantes de infecciones nosocomiales en tres instituciones hospitalarias de México

| Antibiótico | % de resistencia (Kirby Bauer) | | |
|----------------|--|---------------------------------|-------------------------------|
| | Hospital de Pediatría CMN, Siglo XXI, IMSS | Hospital General de Durango-SSA | Hospital Civil de Guadalajara |
| Ampicilina | 100 | 100 | 100 |
| Ceftazidima | 76 | 61 | 74 |
| Cefotaxima | 68 | 72 | 75 |
| Aztreonam | 74 | 68 | 72 |
| Gentamicina | 65 | 68 | 69 |
| Amikacina | 69 | 75 | 73 |
| Imipenem | 0 | 0 | 0 |
| Ciprofloxacina | 0 | 0 | 0 |

Recientemente realizamos un estudio para determinar la prevalencia de *K. pneumoniae* causantes de IN endémicas resistentes a diferentes antibióticos, con un análisis molecular para intentar explicar la elevada frecuencia de aislamientos de estas cepas (manuscrito en preparación).

En el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI del IMSS la fuente principal de aislamiento de *K. pneumoniae* en las IN fueron los hemocultivos (39%). La UCIN fue el área donde más aislamientos se obtuvieron. El 76% de estas bacterias fueron resistentes a ceftazidima (CAZ); el 100% a ampicilina (AMP); el 78% a cefotaxima (CTX); el 69% a amikacina (AMIK); el 65% a gentamicina (GENT); el 74% a aztreonam (AZT); el 0% a imipenem/cilastatina (IME) y 0% a ciprofloxacina (CIP). En el Hospital General de Durango de la SSA sólo se analizaron las *K. pneumoniae* causantes de bacteremias e infecciones urinarias nosocomiales; las UCIN fueron las áreas más afectadas (55%). El 100% de las cepas fue resistente a AMP; el 75% a AMIK; el 68% a la GENT; el

61% a CAZ; el 72% a CTX; el 68% a AZT. Todas fueron sensibles a imipenem (IMP) y ciprofloxacina (CP). En el Hospital Civil de Guadalajara las principales áreas hospitalarias de aislamientos de *K. pneumoniae* fueron la pediátrica particularmente las UCIN, las UCIP (60%). Las principales fuentes de aislamiento fueron hemocultivos (36%). El 100% de las cepas fue resistente a AMP; el 73% a AMK; el 74% a CAZ; el 75% a CTX; 72% a AZT y 69 a GENT. Todas fueron sensibles a IMP y CP (cuadro 3).

Conclusión. Es elevada la frecuencia de *K. pneumoniae* multiresistente que causa IN graves, como bacteremias, en instituciones de México principalmente en las UCIN. El problema no sólo es de brotes hospitalarios sino de la IN endémicas de estas instituciones, lo cual puede ser reflejo de otros hospitales de nuestro país. Es indispensable reforzar los programas de control de antibióticos y continuar con los programas de vigilancia de resistencia antimicrobiana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Montgomerie JZ. Epidemiology of *Klebsiella* and hospital-associated infections. *Rev Infec Dis* 1979;1:736-53
2. Eisenstein BI, Zaleznik DI. Enterobacteriaceae. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. Edited by Mandell G et al. 5th Ed. Churchill Livingstone, Philadelphia USA 2000;pp2294-2310
3. Highsmith AK, Jarvis WR. *Klebsiella pneumoniae* selected virulence factors that contribute to pathogenicity. *Infect Immun* 1985;6:7-5
4. Mayhall CG, Lamb VA, Bitar CM, Millar KB, Furse EY, Kirkpatrick S, y cols. Nosocomial *Klebsiella* infection in a neonatal unit: identification of risk factors for gastrointestinal colonization. *Infect Control* 1980;1:239-46
5. Krontal S, Leibovitz E, Greenwald-Maimon M, Frases D, Dagan R. *Klebsiella* bacteremia in children in southern Israel 1988-1997. *Infection* 2002;30:125-34
6. Martínez Limón AJ, Mancilla Ramírez J, Santos JI. Sepsis neonatal. Experiencia 1980-1985 del Hospital Infantil de México. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1989;46:77-8
7. Arredondo-García JL, Ortiz-Ibarra J, Solórzano-Santos F, Segura-Cervantes E, Beltrán-Zúñiga M. Etiología de septicemia neonatal en una Unidad de Perinatología. Informe de 7 años. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1994;51:317-23
8. Dirección General de Epidemiología. Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica. México 1999
9. Avila-Figueroa C, Casta-Cruz M, Aranda-Patrón E, León AR, Justiniani N, Pérez-Ricardéz L, Avila F, Castelán M y cols. Prevalence of nosocomial infections in children: survey of 21 hospitals in México. *Sal Pub Mex* 1999;41:S18-25
10. Grupta A. Hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit. *Klebsiella pneumoniae*. *Semin Perinatol* 2002;26:340-5
11. Silva J, Galica R, Aguilar C, Becerra Z, Garza-Ramos V, Velásquez M y cols. Outbreak of infection with extended spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Mexican hospital *Clin Microb Rev* 2001
12. González-Vertiz A, Alcantar-Curiel MD, Cuauhtli M, Daza C, Gayosso C, Solage G y cols. Multiresistant extended-spectrum betalactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* causing an outbreak of nosocomial bloodstream infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:723-6
13. Martínez Aguilar G, Alpuche-Aranda C, Anaya C, Alcántara-Curiel D, Gayosso C, Daza C y cols. Outbreak of nosocomial sepsis and pneumonia in a newborn intensive care unit by multiresistant extended-spectrum betalactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: high impact in mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:725-7
14. Tenover FC, Hughes JM. The challenge of emerging infectious diseases: development and spread of multiple-resistant bacterial pathogens. *JAMA* 1996;275:3000-4
15. Toltzis P, Blumer JL. Nosocomial acquisition and transmission of antibiotic-resistant Gram negative organisms in the pediatric intensive care unit. *Ped Infect Dis J* 2001;20:612-8
16. Kaye K, Fraimow HS, Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14:293-319
17. Jacoby G. Extended spectrum betalactamases and other enzymes providing resistance to oxyimino-beta-lactams. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:875-88
18. Livermore DM. Betalactamases in the laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:557-84
19. Winokur PL, Canton R, Casellas JM; Legakis N. Variation in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum betalactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americans and the Western Pacific Region. *CID* 2001;32(suppl2):S94-S103

PRODUCCIÓN DE β -LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) COMO PRINCIPAL MECANISMO DE RESISTENCIA BACTERIANA EN ENTEROBACTERIAS

Dr. Jesús Silva Sánchez

Jefe del Depto. de Resistencia Bacteriana

Centro de Investigaciones sobre Enfermedades Infecciosas

Instituto Nacional de Salud Pública

Infecciones nosocomiales

Las infecciones nosocomiales son un grave problema que causa morbilidad y mortalidad en los centros hospitalarios. Actualmente la *Klebsiella pneumoniae* y el *Enterobacter cloacae* son importantes patógenos nosocomiales causantes de brotes infecciosos en unidades de cuidados intensivos, pediátricos y hematológicos ^{5,12}. Estos microorganismos causan infecciones de las vías urinarias, neumonías, septicemias, de las heridas en pacientes en unidades de cuidados intensivos y septicemia neonatal. Un problema adicional es la aparición de cepas productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) responsables del riesgo de falla terapéutica, pues confieren resistencia a la mayoría de las cefalosporinas y en ocasiones, representan niveles moderados de susceptibilidad. Esto da lugar a que se consideren erróneamente susceptibles, lo que da por resultado la falla terapéutica.

Mecanismo de acción y de resistencia a β -lactámicos

El blanco de acción de los antibióticos β -lactámicos, son las DD-peptidasas o proteínas fijadoras de penicilina (PBPs) que se localizan en la membrana plasmática y que intervienen en la biosíntesis de la pared celular. Estas enzimas catalizan el paso de transpeptidación uniendo covalentemente las hebras de peptidoglicano (D-alanil-D-alanina) ¹⁰. La pared celular permite a la bacteria soportar cambios de presión osmótica. La resistencia a

este grupo de antibióticos puede deberse a: 1) la producción de enzimas β -lactamasas (que hidrolizan el antibiótico); 2) modificaciones en las PBP's; que le permiten perder la afinidad por el antibiótico; 3) cambios en la permeabilidad de la membrana celular, que impiden el ingreso del antibiótico a la bacteria y evitan la interacción del antimicrobiano con las PBP's.

β -lactamasas y su clasificación

El mecanismo de resistencia más frecuente de las enterobacterias a los antibióticos β -lactámicos es mediado por las enzimas β -lactamasas que hidrolizan el anillo β -lactámico de éstos y permiten el crecimiento bacteriano. Se piensa que estas enzimas han evolucionado de las PBP's debido a la homología que presentan en su secuencia. Esta evolución pudo deberse a la presión selectiva ejercida por β -lactámicos producidos por organismos del suelo presentes en el ambiente ⁶. Las bacterias gram positivas como *Staphylococcus*, excretan la enzima β -lactamasa que destruye el antibiótico antes que penetre en la célula. En el caso de bacterias gram negativas, la enzima se localiza en el espacio periplásmico (límite de la pared celular y la membrana interna) y el antibiótico que atravesó la membrana externa por las porinas, es inactivado antes de unirse a la PBP's.

Existen básicamente dos clasificaciones de las β -lactamasas que no se contraponen: la clase molecular de Ambler que utiliza el residuo de serina en el sitio catalítico de la enzima (altamente conservada) y la masa molecular ². El segundo esquema de clasificación es funcional, propuesto por Bush y cols. ³ que contempla las propiedades bioquímicas, la estructura molecular y la secuencia nucleotídica del gen.

β -lactamasas de espectro extendido (BLEE)

En la gran mayoría de las cepas gram-negativas el gen de la β -lactamasa está localizado en un plásmido; la del tipo TEM-1 es la más común; le sigue la SHV-1 que es muy frecuente en *Klebsiella pneumoniae*. La sustitución de uno, dos o tres aminoácidos cercanos al sitio activo de la enzima puede cambiar su conformación y por consiguiente puede reconocer sustratos que antes no hidrolizaba, lo que da origen a las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) ⁷. En las derivadas de la familia TEM se han identificado más de 100 diferentes mutantes y de la familia SHV cerca de 36 variantes

(<http://www.lahey.org/studies/webt.htm>). En general, las BLEE pueden inhibirse por ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam.

En Europa y Australia, los aislamientos clínicos de *Klebsiella* resistentes a cefalosporinas de amplio espectro han mostrado comúnmente la β -lactamasa tipo SHV-5. En Francia el tipo SHV-4 se ha relacionado con algunos brotes ^{4,11-13}. En cambio, las β -lactamasas TEM-10 y TEM-12 son más prevalentes en Estados Unidos, aunque también se ha hallado β -lactamasa tipo SHV-5 en aislamientos de enterobacterias en niños hospitalizados en unidades de cuidados intensivos ^{8,14}.

Otras β -lactamasas

Existe también un pequeño grupo de BLAes que va en aumento, que pertenece a una nueva familia de enzimas mediadas por plásmidos no relacionadas con las β -lactamasas TEM o SHV, tales como las CTX-M, Toho-1, Veb-1, Per-1, que preferencialmente hidrolizan cefotaxima y pertenecen a la clase A de Ambler. Por otra parte existe la familia de las OXA que pertenecen a la clase D de esta misma clasificación.

Mecanismos genéticos de transferencia de la resistencia

La resistencia bacteriana puede ser adquirida debido a mutaciones en la secuencia del DNA cromosomal o por adquisición de elementos genéticos tales como plásmidos, bacteriófagos, transposones e integrones.

Los plásmidos son elementos extracromosomales prescindibles de la bacteria, constituidos de una molécula de doble cadena de DNA covalentemente cerrada. Una bacteria puede contener simultáneamente varios plásmidos diferentes. Algunos son conocidos como factores R por tener genes que codifican para la resistencia a los antibióticos. También pueden conferir resistencia a metales pesados, producir toxinas, hemolisinas o contener genes de virulencia, entre otros. Estos elementos son autorreplicables y algunos tienen la capacidad de autotransferirse a otras especies bacterianas por conjugación, causando la diseminación de la resistencia. Este mecanismo de transferencia de material genético es el más frecuente entre las bacterias ¹.

Dentro de la arquitectura de los plásmidos pueden existir los transposones que son elementos genéticos móviles constituidos de DNA; están flanqueados por

secuencias de inserción que tienen la capacidad de "saltar" o transponerse de un lugar del DNA a otro y dentro de ellos pueden contener genes de resistencia. Como parte de un transposón también puede haber otros elementos denominados integrones, que son secuencias de DNA que tienen la capacidad de escindir o integrar genes de resistencia a antibióticos en forma de "casetes". Todos estos elementos genéticos móviles son los responsables de diseminar la resistencia a los antibióticos en diferentes géneros bacterianos ⁴.

Estudios de epidemiología molecular

En nuestro laboratorio, hemos caracterizado algunos brotes infecciosos intrahospitalarios provocados por enterobacterias productoras de BLEE. Entre ellos destaca uno producido por *Klebsiella pneumoniae* que se aisló en 21 niños menores de dos meses durante un período de cuatro meses (junio-octubre 1996), cuya tasa de mortalidad fue de 62% (13 de 21 niños). Este brote fue causado por una sola clona de *K. pneumoniae* determinada por electroforesis en gel de campos pulsados (PFGE) y fue susceptible a ciprofloxacina, imipenem y cefoxitín. La clona contenía un plásmido de 135 kb aproximadamente, aunque no fue posible obtener transconjugantes. Se identificaron tres β -lactamasas por isoelectroenfoque con puntos isoelectro de 5.4, 7.6 y 8.2; ésta última correspondió a la BLEE SHV-5 ¹⁵.

También hemos caracterizado a nivel molecular y bioquímico una BLEE procedente de un aislamiento clínico de *Escherichia coli* de un hospital de la ciudad de México. Esta enzima comparte las características de las β -lactamasas de clase A de Ambler y la nombramos TLA-1 (en honor a la cultura prehispánica de Morelos, Tlahuica) (GenBank AF148067). Identificamos esta enzima en tres especies bacterianas: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Citrobacter freundii*. Esta enzima está codificada en plásmidos (algunos de estos autotransferibles) y asociados a otras resistencias a antibióticos (gentamicina, tetraciclina, cloranfenicol y kanamicina) ¹⁶.

Los microorganismos productores de BLEE son un grave problema de salud pública. En gran medida estas bacterias se han seleccionado por el uso indiscriminado de las cefalosporinas de reciente formulación. El surgimiento de estas nuevas enzimas se ha derivado de enzimas ya existentes (como TEM y SHV) que han

mutado en la región cercana al sitio activo de la enzima original, de tal forma que les permite poder reconocer e hidrolizar la mayoría de las cefalosporinas diseñadas para combatir las infecciones por estos gérmenes. Algunas de estas enzimas tienen origen el DNA cromosómico y debido al dinamismo del DNA se han movilizado a diferentes géneros bacterianos mediante los elementos genéticos móviles.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amabile-Cuevas CF, Chicure ME. Bacterial plasmids and gene flux. *Cell* 1992;70:189-99
2. Ambler RP, Coulson AF, Frere JM, Ghuysen JM, Joris B, Forsman M, Levesque RC, Tiraby G, Waley SG. A standard numbering scheme for the class A beta-lactamases. *Biochem J* 1991;276(Pt 1):269-70
3. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1211-33
4. Cécile-Marie P, Denis F, Courvalin P, Lambert T. Molecular characteristics of integrons in *Acinetobacter baumannii*: description of a hybrid class 2 integron. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2684-88
5. Frenk GL, Shannon KP, Simmons N. Hospital outbreak of *Klebsiella pneumoniae* resistant to broad-spectrum cephalosporins and β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations by hyperproduction of SHV-5 β -lactamase. *J Clin Microbiol* 1996;34:358-63
6. Giakkoupi P, Tzouvelikis L, Tsakris A, Loukova V, Sofianou Y, Tselepi E. IBC-1 a novel integron-associated class A β -lactamase with extended-spectrum properties produced by an *Enterobacter cloacae*. Clinical strain 2000. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2247-53
7. Jacoby G, Medeiros A. More extended-spectrum β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1697-1704
8. Jacoby GA. Genetics of extended-spectrum beta-lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13(suppl 1):S2-S11
9. Marchese A, Arlet G, Schito GC, Lagrange PH, Philippon A. Detection of SHV-5 extended-spectrum beta-lactamase in *Klebsiella pneumoniae* strain isolated in Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:245-8
10. Massova I, Mobashery S. Kinship and diversification of bacterial penicillin-binding proteins and β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1-17
11. Mulgrave L, Attwood PV. Characterization of an SHV-5 related extended broad-spectrum beta-lactamase in Enterobacteriaceae from Western Australia. *Pathology* 1993;25:71-5
12. Nouvellon M, Pons JL, Sirot D, Combe ML, Lemeland JF. Clonal outbreaks of extended-spectrum beta-lactamases-producing strains of *Klebsiella pneumoniae* demonstrated by antibiotic susceptibility testing beta-lactamase typing, and multilocus enzyme electrophoresis. *J Clin Microbiol* 1994;32:2625-7
13. Proding WM, Fille M, Bauernfeind A, Stemplinger I, Amann S, Pfausler B, Lass-Flörl C, Dierich MP. Molecular epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* producing SHV-5 β -lactamases:

- parallel outbreaks due to multiple plasmid transfer. *J Clin Microbiol* 1996;34:564-8
14. Rice L, Carias L, Bonomo R, Shlaes D. Molecular genetics of resistance to both ceftazidime and β -lactam- β -lactamases inhibitor combinations in *Klebsiella pneumoniae* and in vivo response to β -lactam therapy. *J Infect Dis* 1996;173:151-8
 15. Silva J, Aguilar C, Ayala G, Estrad MA, Garza-Ramos U, Lara-Lemus R, Ledezma L. TLA-1: a new plasmid-mediated extended-spectrum beta-lactamase from *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:997-1003
 16. Silva J, Gatica R, Aguilar C, Becerra Z, Garza-Ramos U, Velásquez M, Miranda G, Leños B, Solórzano F, Echaniz G. Outbreak of infection with extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Mexican hospital. *J Clin Microbiol* 2001;39:3193-6

INFECCIONES POR *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*: SERTIPOS Y SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA

En C Gabriela Echaniz Avilés
Centro de Investigaciones sobre Enfermedades Infecciosas
Departamento de Diagnóstico Epidemiológico
Instituto Nacional de Salud Pública
DCB, Universidad Autónoma Metropolitana-X

El *Streptococcus pneumoniae* es uno de los gérmenes patógenos más importantes en lactantes y niños, sobre todo en poblaciones en las que se ha empleado la vacuna contra el *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). Es responsable principal de neumonía bacteriana, bacteremia y otitis media y una de las causas principales de meningitis en menores de cinco años. Mueren aproximadamente cuatro millones de niños anualmente en todo el mundo por neumonía; más de un millón de estas muertes podrían atribuirse al *S. pneumoniae*, la mayoría en menores de un año de edad de los países en desarrollo ¹.

Las tasas de morbilidad debidas al *S. pneumoniae* son muy elevadas, sobre todo en niños pequeños, ancianos y pacientes con problemas predisponentes, tales como asplenia, enfermedades crónicas: cardiopatías, neomopatías, nefropatías, diabetes y alcoholismo; enfermedades inmunosupresoras, principalmente el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Estos mismos grupos son más susceptibles a la invasión neumocócica del torrente circulatorio y sistema nervioso central y por ello tienen mayor riesgo de muerte ^{2,3}.

La frecuencia de infección neumocócica varía geográficamente, aunque se han observado incrementos

en las tasas de morbilidad tanto en países desarrollados como en desarrollo. En niños menores de un año, la frecuencia de enfermedad invasora neumocócica varía de 11/100,000 en Suiza ⁴ hasta 56.2/100,000 en España ⁵.

Desde 1994 los estudios de vigilancia epidemiológica en América Latina, coordinados por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y llevados a cabo por la Red del Sistema Regional de Vacunas (SIREVA), han encontrado una alta frecuencia de neumonía y meningitis en niños menores de dos años de edad, que tienen mayor riesgo de infección por neumococo con cepas menos susceptibles a la penicilina, que los niños de mayor edad ⁶.

El *S. pneumoniae* coloniza de manera asintomática la nasofaringe de niños y adultos sanos. Esta bacteria capsulada es un componente de la flora normal de las vías respiratorias superiores en humanos; la vía aérea es la forma principal de transmisión del germen de persona a persona. Las infecciones neumocócicas son precedidas por la colonización bacteriana de la mucosa nasofaríngea, de la cual la bacteria forma parte sin causar enfermedad ⁷.

Resistencia del neumococo a antibióticos

La creciente resistencia del *S. pneumoniae* a la penicilina y a otros antibióticos de uso común, como las cefalosporinas y los macrólidos, hacen necesaria la prevención de la enfermedad neumocócica. Según el Comité Nacional para Estándares de Laboratorio Clínico (National Committee for Clinical Laboratory Standards. NCCLS) las cepas con una concentración mínima inhibitoria (CMI) a la penicilina menor de 0.06 mg/mL se consideran sensibles; las de 0.1 mg/mL son de resistencia intermedia y las cepas con una CMI de 2.0 mg/mL o más se consideran de resistencia alta o total. Es importante resaltar que a fin de hacer un uso más racional de los antimicrobianos y favorecer el empleo de las cefalosporinas de tercera generación únicamente para el tratamiento de las meningitis, a partir del año 2002, el NCCLS cambió los puntos de corte para la definición de cepas sensibles o resistentes a las cefalosporinas, de acuerdo al sitio de aislamiento de la cepa: Si la cepa proviene del líquido cefalorraquídeo (LCR), los criterios para la definición de sensibilidad a la cefotaxima o la ceftriaxona son: sensible, menor o igual a 0.5 mg/mL; intermedia, 1 mg/

Distribución de serotipos de cepas invasoras de *S. pneumoniae* aisladas de población pediátrica mexicana, 1994-2000

| Serotipo | N | % | % acumulado |
|----------|-----|------|-------------|
| 23F* | 105 | 17.7 | 17.7 |
| 6B* | 68 | 11.5 | 29.2 |
| 14* | 59 | 10.0 | 39.2 |
| 19F* | 53 | 9.0 | 48.2 |
| 6A | 37 | 6.3 | 54.5 |
| 19A | 37 | 6.3 | 60.8 |
| 9V* | 26 | 4.4 | 65.2 |
| 18C* | 21 | 3.5 | 68.7 |
| 4* | 16 | 2.7 | 71.4 |
| 3*** | 15 | 2.5 | 73.8 |
| 1** | 14 | 2.4 | 76.2 |
| 11A | 14 | 2.4 | 78.6 |
| 5** | 12 | 2.0 | 80.6 |
| 2 | 9 | 1.5 | 82.1 |
| 7F*** | 8 | 1.4 | 83.5 |
| Otros | 98 | 16.5 | 100 |

* Serotipos incluidos en la vacuna 7-valente Prevenar®

** Serotipos incluidos en la vacuna 9-valente

*** Serotipos incluidos en la vacuna 11-valente

mL y resistente, mayor o igual a 2 mg/mL. Para aislamientos de cepas que no provienen de LCR estos criterios son un logaritmo más arriba ⁸. Las cepas altamente resistentes tienen mayor posibilidad de ser resistentes también a otros antibióticos como la eritromicina, la tetraciclina, el cloranfenicol, el trimetoprim-sulfametoxazol.

Los neumococos resistentes a los antibióticos se aíslan con una frecuencia cada vez mayor y son un problema mundial importante. Las cepas resistentes a la penicilina se diseminaron rápidamente a través del mundo en la década de los 80. En 1998, en países de América Latina, (Argentina, Brasil, Colombia, Chile, México y Uruguay) la red SIREVA estudió 1,649 aislamientos de sitios estériles en niños menores de cinco años de edad y halló que 24.9% de las cepas aisladas tenían baja susceptibilidad a la penicilina; 16.7% tuvo resistencia intermedia y 8.3% resistencia alta ⁶. El mismo grupo había señalado una resistencia global a la penicilina de 34.2%. La resistencia más baja a la penicilina se encontró en Brasil (22.3%) y la más alta en México (49.4%), en cepas de neumococos causantes de enfermedad invasora en niños ⁹.

Las primeras cepas de neumococo con resistencia múltiple a antibióticos se encontraron en niños. Desde

entonces se vio que estas cepas son más comunes en niños que en adultos. La razón de esto no es clara, pero probablemente refleja el uso amplio de antibióticos en niños, quienes portan neumococos con mayor frecuencia que los adultos. Esto facilita las condiciones que conducen al desarrollo de cepas resistentes en la nasofaringe de los niños. El tratamiento con penicilina disminuye la colonización de cepas susceptibles a penicilina en los niños, pero frecuentemente no las elimina. Como este tipo de tratamiento también selecciona a las cepas resistentes para la colonización de la nasofaringe, la penicilina favorece la coexistencia de cepas resistentes y susceptibles.

Un análisis de la evolución de la resistencia del neumococo a los antimicrobianos sugiere que participan cuando menos dos procesos en el incremento global de la frecuencia de cepas resistentes a penicilina. El primero es la importación y diseminación de un pequeño número de clonas resistentes, que aventajan a las cepas locales en un entorno donde es frecuente el uso inapropiado de antibióticos. El segundo proceso es la selección *in vivo* de cepas nativas que tienen proteínas fijadoras de penicilina (PBPs) modificadas, ya sea por reemplazo de fragmentos de los genes *pbp* por recombinación homóloga o inter-especie o por la adquisición de mutaciones puntuales en los genes *pbp* ¹⁰.

En países de América Latina, los estudios de la red SIREVA han demostrado la presencia de clonas resistentes internacionales, principalmente la Spain^{23F}-1 que existe en México y en Colombia y la Spain¹⁴-5 en Uruguay y Argentina. Esto sugiere que un número limitado de clonas neumocócicas es responsable de una parte importante de la resistencia antimicrobiana en la región ¹¹.

La preocupación actual sobre la epidemiología y patogénesis del neumococo se relaciona a los patrones cambiantes de virulencia, susceptibilidad a los antibióticos y la mayor oportunidad de diseminación en la comunidad, por ejemplo, en guarderías infantiles. La perspectiva global de las enfermedades transmisibles se ha manifestado en la diseminación de neumococos resistentes a antibióticos a través de fronteras hacia todos los continentes. El uso indiscriminado de antibióticos ha creado una situación propicia para la aparición de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a múltiples antibióticos. A pesar del

desarrollo continuo de nuevos antibióticos, la capacidad de tratar eficazmente las enfermedades neumocócicas se ve disminuida por la rápida diseminación mundial de cepas resistentes a los antibióticos.

A pesar de que el uso global de vacunas neumocócicas conjugadas pudiera reducir las altas tasas de mortalidad infantil en los países en desarrollo, la variación geográfica y temporal del *S. pneumoniae* aislado en niños y los eventos de cambio capsular ya demostrados, sugieren que es necesario desarrollar vacunas de amplio espectro basadas en proteínas, para dar una mayor protección contra la enfermedad y la muerte por este agente patógeno. Más aún, los esfuerzos coordinados de autoridades de salud, pediatras y miembros de la comunidad para promover el uso más prudente de los antibióticos, permitirían un mejor control y desenlace de las enfermedades causadas por el *S. pneumoniae* y por otros agentes infecciosos bacterianos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pneumococcal vaccines: WHO Position Paper. *Wkly Epidemiol Rec* 1999;74:177-83
2. Janoff EN, Rubins JB. Invasive pneumococcal disease in the immunocompromised host. *Microb Drug Resist* 1997;3:215-32
3. Rubins JB, Puri AK, Loch J, Charboneau D, MacDonald R, Opstad N, et al. Magnitude, duration, quality, and function of pneumococcal vaccine responses in elderly adults. *J Infect Dis* 1998;178:431-40
4. Venetz I, Schopfer K, Muhlemann K, et al. Pediatric, invasive pneumococcal disease in Switzerland 1985-1994. *Swiss Pneumococcal Study Group. Int J Epidemiol* 1998;27:1101-4
5. Morant A, Díez J, Gimeno C, de la Muela N, Pereiro I, Brines J. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b, *Neisseria meningitidis*, and *Streptococcus pneumoniae* in children in the Valencia Community, Spain. *Acute Diseases Study Group. Rev Neurol* 1998;26:34-7
6. Kertesz DA, Di Fabio JL, Cunto Brandileone MC, Castañeda E, Echaniz-Aviles G, Heitmann I, et al. Invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in Latin American children: results of the Pan American Health Organization Surveillance Study. *Clin Infect Dis* 1998;26:1355-61
7. Fedson DS. Pneumococcal vaccines. In: Plotkin SA, Mortimer EAJ (eds) *Vaccines*. Philadelphia WB Saunders Co. 1988;pp271-99
8. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twelfth Informational Supplement NCCLS document M100-S12, 2002
9. Hortal M, Ruvinsky R, Rossi A, Agudelo CI, Castañeda E, Brandileone C, et al. Impacto de *Streptococcus pneumoniae* en las neumonías del niño latinoamericano. Grupo SIREVA-Vigía. *Pan American J Public Health* 2000;185-95
10. McGee L, Klugman K, Tomasz A. Serotypes and clones of antibiotic-resistant pneumococci. In: Tomasz A (ed) *Streptococcus pneumoniae*. Molecular Biology & Mechanisms of Disease. New York NY Mary Ann Liebert Inc. 2000;pp375-9
11. Tomasz A, Corso A, Severina EP, Echaniz-Aviles G, Brandileone MC, Camou T, et al. Molecular epidemiologic characterization of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* invasive pediatric isolates recovered in six Latin American countries: an overview. PAHO/Rockefeller University Workshop. Pan American Health Organization. *Microb Drug Resist* 1998;4:195-207