

---

## ACTUALIZACION

---

### *Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología*

*Antibacterial drug resistance in Latin America: consequences for infectious disease control*

José María Casellas<sup>1</sup>

#### Resumen

La resistencia a los fármacos antibacterianos tiene particular importancia en América Latina. En este artículo se analiza la resistencia a los antimicrobianos de tres clases de bacterias de importancia clínica: bacterias grampositivas, enterobacterias y bacilos gramnegativos no fermentadores. Las bacterias grampositivas que producen infecciones humanas frecuentes son, en su mayoría, cocos: estafilococos, estreptococos (incluidos neumococos) y enterococos, tanto en el medio comunitario como en el nosocomial. Esta situación no es diferente en la Región de las Américas. Entre las bacterias grampositivas, las que causan bacteriemia con mayor frecuencia corresponden a cepas de estafilococos coagulasa negativos, seguidas de las de enterococos. En este informe se analiza la resistencia de estas especies a distintos antimicrobianos, los mecanismos de resistencia para las cepas de origen hospitalario y comunitario y los nuevos medicamentos para tratar las infecciones por estas bacterias. La resistencia a los antimicrobianos de las cepas de Enterococcus en América Latina todavía es un problema menor en relación con la situación en los Estados Unidos de América. Las cepas del género Streptococcus aisladas de infecciones respiratorias aún son sensibles a penicilina. Por otra parte, la resistencia de las enterobacterias es de gran importancia en la Región, particularmente por la gran difusión de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) de tipo CTX-M, algunas de las cuales se originaron en América Latina. En el presente artículo se analizan la situación de la resistencia de las cepas de Streptococcus pneumoniae, y de los estreptococos beta hemolítico y del grupo viridans. Entre los bacilos gramnegativos no fermentadores, si bien las cepas de Pseudomonas aeruginosa siguen siendo la causa principal de bacteriemias, la proliferación de infecciones por cepas

#### Abstract:

Antibacterial drug resistance is a particularly significant issue in Latin America. This article explores antimicrobial resistance in three classes of clinically important bacteria: gram-positive bacteria, enterobacteria, and nonfermenting gram-negative bacilli. The gram-positive bacteria frequently responsible for infections in humans are for the most part cocci: staphylococci, streptococci (including pneumococci), and enterococci, in both community and hospital settings. This situation is no different in the Region of the Americas. Among the gram-positive bacteria, the causative agents of bacteremia are most commonly strains of coagulase-negative Staphylococcus, followed by enterococci. This report explores the resistance of these species to different antimicrobial drugs, resistance mechanisms in community and hospital strains, and new drugs for treating infections caused by these bacteria. In Latin America, antimicrobial resistance in Enterococcus strains is still a minor problem compared to the situation in the United States. The strains of the genus Streptococcus isolated from respiratory infections are still sensitive to penicillin. Furthermore, the resistance of enterobacteria is extremely important in the Region, particularly because of the broad dissemination of CTX-M extended-spectrum beta-lactamases (ESBL), some of which originated in Latin America. This article analyzes the resistance of Streptococcus pneumoniae, beta hemolytic streptococci, and viridans group streptococci. Among the nonfermenting gram-negative bacilli, while Pseudomonas aeruginosa strains remain the leading cause of bacteremia, infections caused by strains of Acinetobacter spp. have proliferated extensively in some areas. With regard to antibiotics, several options are available for treating gram-positive bacterial infec-

<sup>1</sup> Asociación Panamericana de Infectología (API),  
Comité de Resistencia a Antimicrobianos. La correspondencia debe dirigirse a José María Casellas,  
jmcasellassr@yahoo.com.ar

de *Acinetobacter* spp. tiene en algunas partes gran magnitud. En lo referente a los antibióticos, existen varias opciones para tratar infecciones por bacterias grampositivas. La situación terapéutica no es igual para las infecciones por enterobacterias y por bacilos gramnegativos no fermentadores, donde las opciones resultan aún insuficientes para el tratamiento adecuado de los pacientes.

#### Palabras Claves:

Rev Soc Bol Ped 2012; 51 (2): 109-24: Farmacorresistencia bacteriana; farmacorresistencia microbiana; bacterias grampositivas; enterobacteriaceae; América Latina.

La capacidad de las bacterias de eludir la acción antibacteriana es inagotable, al igual que las posibilidades de que surjan mutaciones o nuevos mecanismos de transferencia de resistencia. La industria farmacéutica ha visto casi agotada su capacidad de introducir nuevos fármacos antibacterianos por los altos costos de investigación y la escasa recuperación de la inversión (1-3).

A continuación se analizará la resistencia a los antimicrobianos entre bacterias de importancia clínica en tres partes:

1) bacterias grampositivas, 2) bacilos gramnegativos: enterobacterias y 3) bacilos gramnegativos no fermentadores.

#### Bacterias grampositivas

Las bacterias grampositivas que producen infecciones humanas frecuentes son, en su mayoría, cocos: estafilococos, estreptococos (incluidos neumococos) y enterococos, tanto en el medio comunitario como en el nosocomial. En los Estados Unidos de América, el proyecto de vigilancia de agentes patógenos de importancia epidemiológica (SCOPE, por su sigla en inglés) indica que 60% de las bacteriemias nosocomiales son causadas por cocos grampositivos (2) aerobios o facultativos. Los datos del Sistema Informático de Resistencia (SIR), Programa Argentino de Resistencia a Antibacterianos de la Sociedad Argentina de Bacteriología Clínica (SADEBAC), son semejantes (4). Los datos de la

encuesta de la Asociación Panamericana de Infectología (API) también coinciden para toda América Latina (5). Un cambio universal notable es que el primer lugar entre los agentes causantes de bacteriemias por cocos grampositivos lo ocupan los estafilococos coagulasa negativos (en su mayoría cepas de *Staphylococcus epidermidis*), seguidos por las cepas de *Staphylococcus aureus* y, con menor frecuencia en América Latina, enterococos, que son un problema grave en los Estados Unidos por el aumento de la prevalencia de cepas de *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina. Este problema ha aumentado en América Latina en años recientes.

#### Key words:

Rev Soc Bol Ped 2012; 51 (2): 109-24: Drug resistance, bacterial; drug resistance, microbial; gram-positive bacteria; enterobacteriaceae; Latin America.

encuesta de la Asociación Panamericana de Infectología (API) también coinciden para toda América Latina (5). Un cambio universal notable es que el primer lugar entre los agentes causantes de bacteriemias por cocos grampositivos lo ocupan los estafilococos coagulasa negativos (en su mayoría cepas de *Staphylococcus epidermidis*), seguidos por las cepas de *Staphylococcus aureus* y, con menor frecuencia en América Latina, enterococos, que son un problema grave en los Estados Unidos por el aumento de la prevalencia de cepas de *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina. Este problema ha aumentado en América Latina en años recientes.

#### *Staphylococcus aureus*

En la actualidad todos los aislados de *S. aureus* de origen hospitalario y más de 85% de los de origen comunitario son resistentes a la penicilina. Esto se debe a la adquisición de genes que codifican enzimas que inactivan la penicilina e impiden al agente antibacteriano bloquear la síntesis de la pared celular, al no poder unirse a las proteínas ligadoras de penicilina (PBP) que dirigen el entrecruzamiento de los componentes (glúcidos y péptidos) de la pared celular. Estas enzimas, penicilinasas, se descubrieron poco tiempo después de la introducción de la penicilina en la clínica durante la Segunda Guerra Mundial y hoy se las conoce como betalactamasas (6). Los derivados de la penicilina que se incorporaron a partir de la década de 1950 aminopenicilinas y luego ureidopenicilinas [piperacilina] y carboxipenicilinas [ticarcilina] son también afectados por esta enzima.

La meticilina y otras penicilinas resistentes a la penicilinas (oxacilina, dicloxacilina, nafcilina), introducidas entre 1955 y 1960, son moléculas voluminosas que no permiten que el anillo betalactámico se abra. Parecía ser la solución al problema hospitalario creciente que planteaba entonces la penicilinas. No obstante, a inicios de la década de 1960, aparecieron los aislados de *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM). En un principio, solo se trataba de aislamientos hospitalarios (SARM-HA), pero también se han descrito en la comunidad: (SARM-AC), si bien difieren en su origen y características. La resistencia a meticilina se debe a la expresión de un gen cromosómico denominado *mecA* que codifica la síntesis de una proteína ligadora de penicilina llamada PBP2a, que no se encuentra en aislamientos de estafilococos sensibles a la meticilina, es capaz de reemplazar en sus funciones a otras PBP y tiene poca afinidad a todos los antibióticos betalactámicos. Este gen *mecA* es portado en un elemento genético móvil denominado casete cromosómico estafilocócico (SCC *mec*). Existen seis tipos de este gen, que se denominan I a VI, y se diferencian por su tamaño molecular y por la presencia de factores determinantes de resistencia adicionales a otros agentes antibacterianos.

***Staphylococcus aureus* resistente a meticilina — hospitalario.** Los aislados SARMAH son generalmente multiresistentes y tienen factores determinantes de resistencia a las fluoroquinolonas, aminoglucósidos, macrólidos, cetólidos, azálidos, clindamicina y tetraciclinas clásicas. Su resistencia a ciprofloxacina aumentó notablemente en los últimos cinco años. En 2005 en la Argentina, de acuerdo al SIR de SADEBAC, 51% de los aislados de *S. aureus* provenientes de pacientes hospitalizados fueron resistentes a ciprofloxacina (4). La resistencia a otras fluoroquinolonas (levofloxacina o moxifloxacina) puede ser algo menor, pero estos antimicrobianos no ofrecen seguridad frente a aislados de *S. aureus* resistentes a meticilina. Los glucopéptidos (*vancomicina*, *teicoplanina*) fueron la única solución a la resistencia a meticilina durante muchos años, pero,

a mediados de la década de 1990, surgieron aislados con sensibilidad disminuida a vancomicina (CIM  $\geq$  8 mg/l). En los Estados Unidos tales aislados son considerados de resistencia intermedia (en Europa son considerados resistentes) por lo que se denominaron VISA (*vancomycin intermediate S. aureus*) o GISA (*glycopeptide intermediate S. aureus*); su resistencia se relaciona con el uso intensivo de vancomicina por períodos largos (de 25 días a 18 semanas). Los métodos para clasificar un aislado como GISA o hétero-GISA no son de fácil aplicación en la práctica cotidiana del laboratorio clínico. Estas cepas hétero-GISA, de composición heterogénea, pueden informarse como sensibles, pero durante el tratamiento puede surgir la población resistente y llevar al fracaso terapéutico. El método de difusión (discos o tabletas) no permite detectar estos aislados adecuadamente, si bien puede sospecharse la resistencia con inóculos altos o incubación prolongada.

Durante la última década, en los Estados Unidos se han detectado seis aislados resistentes a vancomicina (CIM  $\geq$  64 mg/l). El mecanismo de resistencia se relaciona con la incorporación mediante un transposón del gen *VanA* (véase la sección sobre enterococos más adelante) que codifica la resistencia de los enterococos a la vancomicina.

La resistencia de cepas hospitalarias de *S. aureus* es generalmente debida a pocos clones esparcidos en un área geográfica muy amplia. En los Estados Unidos, en 1999 se identificaron 11 clones causantes de la mayoría de las infecciones por *S. aureus* y se calcula que solo cinco serían la causa de la mayoría de los aislados resistentes a meticilina en Europa y América (7). En la Argentina y Chile actualmente predomina solo un clon diseminado en todo el territorio, el denominado clon cordobés, porque sus características fueron inicialmente descritas por microbiólogos cordobeses y chilenos (8). Se caracteriza por su sensibilidad casi permanente a rifampicina y trimetoprima/sulfametoxazol.

***Staphylococcus aureus* resistente a meticilina — comunitario.** A partir de mediados del decenio de 1980,

aparecieron en diferentes países cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina adquiridas en la comunidad por pacientes que no habían tenido hospitalizaciones previas ni tenían los factores de riesgo característicos de los pacientes hospitalizados (9). Estos aislados se localizan con frecuencia en infecciones de piel y partes blandas, particularmente en niños y adolescentes. Suelen presentarse brotes en personas que conviven cercanamente en grupos (por ejemplo, soldados). En ocasiones pueden dar lugar a infecciones graves que requieren hospitalización, con cuadros de sepsis, neumonía o necrosis pulmonar (10).

Hasta 93% de los aislados de *S. aureus* adquiridos en la comunidad producen leucocidina de Pantón-Valentine (11), que es una exotoxina que provoca la destrucción rápida de los leucocitos polimorfonucleares. Recientemente se ha comprobado que estas cepas también producen otras exotoxinas. Por otra parte, los aislados de SARM de la comunidad presentan una velocidad de duplicación inusual (cada 20 minutos), que determina que las infecciones que provocan ocurran con inóculos altos que requieren la evacuación, ya que, de lo contrario, los tratamientos antibacterianos no son exitosos.

Como se ha mencionado, la resistencia de las cepas SARM a todos los antibióticos betalactámicos se debe a la presencia del gen *mecA*, que codifica la síntesis de la PBP2a, y es portado en el casete cromosómico estafilocócico (SCC *mec*).

De los seis tipos de este gen (I a VI), el SCC *mec IV* es más pequeño ( $\leq 20$  kb) y es característico de las cepas SARMCA que no presentan genes codificadores de resistencia acompañante (7).

Por lo tanto, estas cepas son resistentes a todos los antibióticos betalactámicos, pero conservan la sensibilidad a otros antibacterianos, como aminoglucósidos, fluoroquinolonas, clindamicina y tetraciclinas. La diseminación rápida de las cepas SAMR de la comunidad se ha atribuido al hecho de que su tamaño pequeño les permitiría incorporarse a la cabeza de un bacteriófago y así transferirse entre cepas de distintos clones por transducción (7, 12).

**Resistencia de estafilococos a las fluoroquinolonas.** El mecanismo básico de resistencia a las fluoroquinolonas es el bloqueo de los dos sitios diana: ADN girasa (gen *gyr A–B*) y topoisomerasa IV (gen *par C* y *par E*). Ambas enzimas actúan conjuntamente en la replicación, transcripción, recombinación y reparación del ADN. Las quinolonas bloquean ambas funciones formando un complejo enzima-ADN quinolona. En las bacterias grampositivas, la topoisomerasa IV causa la mayor parte de las mutaciones presentes en una región del cromosoma denominada región cromosómica determinante de la resistencia. En las cepas de *S. aureus*, la primera mutación que determina CIM intermedias o resistentes ocurre en el gen *par C*. Una mutación adicional en el gen *gyr A* o *par E* determina resistencia elevada y ello ocurre con más frecuencia en los aislados de SAMR hospitalarios. La proporción de aislados hospitalarios resistentes a ciprofloxacina puede llegar hasta 90% (13).

Zhao y Drlica (14) introdujeron un concepto interesante aplicable a las bacterias que presentan resistencia a los antibacterianos por acumulación de eventos de mutación, como es el caso de la resistencia a las fluoroquinolonas. Cuando se siembra en un medio con agar un inóculo bacteriano alto (por ejemplo, 10<sup>10</sup>) en placas con distintas concentraciones mayores que la CIM de una quinolona y se cuentan los aislados sobrevivientes al cabo de tres días, se comprueba que existe una concentración de antibacteriano que permite la supervivencia, y que recién a determinada concentración no se observan sobrevivientes. La concentración más baja a la cual no se observan mutantes sobrevivientes se denomina concentración preventiva de mutantes. La concentración de quinolonas a la que sobreviven las mutaciones se encuentra entre la CIM y la concentración preventiva de mutantes. Por tanto, lo ideal es una dosificación que permita exceder por el menor tiempo posible esta concentración preventiva: “las fluoroquinolonas deben darse en altas dosis y por el menor tiempo posible” (15).

## Nuevos antimicrobianos para el tratamiento de infecciones por cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

Además de la vancomicina y teicoplanina, se ha incorporado linezolid, que es un antibiótico totalmente sintético confeccionado a medida para estas infecciones. Presenta un mecanismo de acción novedoso mediante el cual interfiere en la síntesis de proteínas a nivel ribosómico en el inicio, e impide la incorporación del primer t-ARN-AA o sea la formilmetionina. En varios países se han detectado aislados resistentes debido a mutaciones puntuales en el r-ARN-23S, que están alejadas del sitio de incorporación del linezolid. La aparición de aislados resistentes siempre ha coincidido con casos de tratamientos muy prolongados. Algunos estudios han mostrado que el linezolid es mejor que la vancomicina para el tratamiento de infecciones estafilocócicas (16). Actualmente se encuentran en fase tres de investigación clínica varios fármacos antiestafilocócicos, tales como la dalbavancina, que es un glucopéptido semisintético parenteral con el mismo mecanismo de acción que la vancomicina y teicoplanina, pero con actividad bactericida (CIM 0,5 a 2 mg/l). Su característica relevante es una larga vida media que permite administrar una sola dosis semanal (17). La daptomicina es un lipopéptido cíclico, también bactericida, con un mecanismo único por medio del cual altera la membrana citoplasmática en presencia de concentraciones fisiológicas de catión calcio. Por ello, no presenta resistencia cruzada con los glucopéptidos. Se han publicado casos de fracaso de tratamiento en estudios de fase tres en casos de tromboflebitis séptica y osteomielitis (18), por lo que debe observarse cuidadosamente su eficacia *in vitro*; no puede usarse para tratar neumonías, porque el surfactante pulmonar lo inactiva. El ceftobiprol es una cefalosporina de cuarta generación, semisintética, oral, con alta afinidad por la PBP 2a de las cepas de SAMR (19). Los estudios clínicos son, al momento de escribir esta revisión, todavía preliminares.

## Estreptococos

*Streptococcus pneumoniae*. La resistencia o, preferiblemente, la sensibilidad disminuida a la penicilina (CIM > 0,1 mg/l) en esta especie continúa en aumento; asimismo, la resistencia a las cefalosporinas de segunda y tercera generación ha aumentado en varias zonas geográficas. No obstante, lo más preocupante es que la mortalidad atribuible a infecciones por neumococos se mantiene, y es independiente de la sensibilidad a la penicilina (20, 21). Sudamérica es una de las regiones más perjudicadas por la resistencia a la penicilina, según los datos de la vigilancia epidemiológica del grupo SIREVA coordinado por la Organización Panamericana de la Salud (22). Por otra parte, esta resistencia afecta las infecciones invasivas y del sistema nervioso central (meningitis) (15), pero no las respiratorias. Palarés y colaboradores confirmaron que las neumonías neumocócicas, al igual que la otitis media aguda y la sinusitis aguda, por aislados con CIM  $\leq 2$  mg/l a penicilina pueden tratarse adecuadamente con dosis de 200 000 U/kg/d o dosis relacionadas de aminopenicilinas (21).

El grado de resistencia difiere considerablemente entre clones y corresponde a diferentes serotipos (22–24). Según el tipo de PBP modificado, pueden existir aislados resistentes a penicilina pero sensibles a cefotaxima/ceftriaxona, resistentes a ambos y aún, si bien infrecuentemente, resistentes a las cefalosporinas y sensibles a penicilina (cambios en PBP1 A y 2 X) (20).

La resistencia cruzada entre penicilina y trimetoprima/sulfametoxazol, tetraciclina, cloranfenicol y eritromicina y la resistencia a los macrólidos observada en muchos clones es notable. Por medio de la prueba de Seppala (prueba D) de acercamiento de tabletas de clindamicina y eritromicina se puede detectar el factor determinante genético *erm* AM, que proporciona resistencia constitutiva a macrólidos, lincosamidas, azálidos y estreptograminas y, excepcionalmente, a los cetólidos (25). No se ha detectado o es muy rara la resistencia inducible en pneumo-

cocos, aunque suele ser frecuente la presencia del gen *mef E* que codifica eflujo que no perjudica a las lincosamidas.

Si bien se ha detectado un incremento de aislados que codifican síntesis de *gyr A* y *par C* (véase la sección sobre estafilococos) ello resulta en resistencia a ciprofloxacina pero no a levofloxacina cuando se emplean dosis de 750 mg/d.

**Estreptococos betahemolíticos.** Las cepas de *Streptococcus pyogenes* (Grupo A de Lancefield) mantienen sensibilidad total a la penicilina. En cambio, la eficacia de macrólidos y azálidos se ve perjudicada por los mecanismos de resistencia a macrólidos-lincosamida-estreptogramina b (MLSB) constitutiva o inducible y por eflujo, lo que dificulta su uso empírico.

En el caso de cepas de *Streptococcus agalactiae* (estreptococo betahemolítico del grupo B) debe tomarse en cuenta que, si bien no se han aislado cepas plenamente resistentes a penicilina, sí surgen con cierta frecuencia aislados tolerantes, en los que la penicilina tiene acción bacteriostática pero no bactericida. Esto es de suma importancia para el tratamiento de la meningitis y la sepsis neonatal. También es muy importante conocer la CIM y la concentración bactericida mínima (CBM) del aislado, aunque esta determinación no está siempre al alcance de los laboratorios clínicos. Por ello, en las meningitis neonatales debidas a *S. agalactiae* (o a enterococos), el tratamiento empírico inicial debe consistir en penicilina o ampicilina asociada a gentamicina, al igual que en los cuadros de sepsis. Debe prestarse especial cuidado al empleo de macrólidos, azálidos o clindamicina en el tratamiento de infecciones por *S. agalactiae*, ya que la resistencia por metilasa o eflujo se da con cierta frecuencia. La prueba D es imprescindible.

**Estreptococos del grupo viridans.** Este grupo de microorganismos tiene trascendencia clínica debido a que puede causar endocarditis infecciosa y sepsis en pacientes con neutropenia tras quimioterapia.

Existen aislados con resistencia a penicilina (CIM  $\geq 2$  mg/l); frecuentemente, los aislados de *Streptococcus sanguis* y *Streptococcus mitis* son tolerantes y requieren el auxilio de gentamicina o estreptomina, para lo cual es necesario saber si los aislados presentan resistencia de alto nivel por enzimas que desactivan la gentamicina o por interacción ribosómica con estreptomina. En estos casos, la determinación de la sensibilidad a penicilina debe efectuarse por métodos de dilución (CIM y CBM) y no por difusión (discos); en cambio, es válido determinar la resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos por difusión. Finalmente, todos los aislados de estreptococos del grupo viridans hasta ahora estudiados han resultado sensibles a ceftriaxona.

## Enterococos

Hoy en día, no se puede admitir la información del laboratorio que no especifica la especie (*Enterococcus spp.*), ya que una de las diferencias más relevantes entre las especies de este género es, justamente, la sensibilidad a los antibacterianos. A partir de la década de 1980, ocurrieron dos hechos relevantes: 1) aumentó la incidencia de infecciones por *Enterococcus faecium* en Europa y los Estados Unidos (26) y 2) aparecieron aislados de *E. faecium* y, en menor medida, de *Enterococcus faecalis* resistentes a la vancomicina y, con menos frecuencia, a la teicoplanina. La mayor parte de los aislados resistentes a ambos fármacos corresponde a la especie *E. faecium*.

La resistencia a vancomicina es mediada por numerosos componentes genéticos, de los cuales *van A* y *van B* codifican la expresión genética de la resistencia, ya que determinan el sitio diana de acción de los glucopéptidos (27, 28).

La frecuencia de la resistencia a vancomicina en los Estados Unidos (25% a 30%) es mucho mayor que en la Argentina, donde en 2005 fue de menos de 5%, similar a la de otros países de Sudamérica (5). Se ha sugerido que la resistencia a glucopéptidos se originó en Europa debido al empleo de avoparcina para

el engorde de animales, y que ese clon se trasladó a los Estados Unidos donde fue seleccionado en el medio hospitalario por el uso excesivo de metronidazol, ceftriaxona, ticarcilina/clavulanato o clindamicina (7).

En Sudamérica, la incidencia de enterococos resistentes a glucopéptidos es menor y hay varias opciones para su tratamiento, como linezolid, tigeciclina o, en el caso de infecciones urinarias, nitrofuranos.

### Otras causas de resistencia de las bacterias grampositivas a los antibacterianos

**Biopelículas.** La primera etapa de una invasión bacteriana es la adherencia a células del huésped donde, si la bacteria produce sustancias mucoides en su superficie (exopolisacáridos, mucoproteínas, etc.), puede formar una biopelícula en la que se multiplican y acumulan las bacterias, pero quedan aisladas de los métodos defensivos naturales (fagocitos, anticuerpos, otros) o impiden el contacto entre el antibiótico y la bacteria. Esto sucede en casos de infecciones tales como endocarditis, osteomielitis, infecciones relacionadas con elementos protésicos o invasivos. De este modo, las bacterias evaden la acción de los antibacterianos y pueden renovar la infección dando la falsa impresión clínica de que ha ocurrido selección de resistencia.

**Variantes de colonias pequeñas.** En la población bacteriana (por ejemplo, *S. aureus*) pueden existir células que tienen defectos en el transporte de electrones y forman colonias enanas. Si los bacteriólogos no toman los recaudos necesarios, como el uso de lupa, esas colonias pueden pasar desapercibidas. Estos microorganismos suelen ser persistentes y recurrentes y dar la sensación de falsa resistencia (29).

### Resistencia de bacilos gramnegativos: enterobacterias

La resistencia de las bacterias gramnegativas de importancia clínica a los antibacterianos se presenta fun-

damentalmente en la familia Enterobacteriaceae y en bacilos gramnegativos no fermentadores (BGNNF).

### Enterobacteriaceae

En esta familia, las especies *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis* son las más frecuentes como causa de infecciones urinarias, tanto en la comunidad como en el hospital. Las cepas de *Klebsiella spp.* y *Enterobacter spp.* son agentes etiológicos importantes en casos de neumonía, y todas las enterobacterias están implicadas en infecciones intraabdominales y bacteriemias. Las bacterias de los géneros *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* y *E. coli* pueden producir gastroenteritis. Las causas de resistencia son múltiples. La resistencia a betalactámicos puede ocurrir por impermeabilidad, alteración de las PBP, eflujo y producción de betalactamasas. No hay duda de que este último mecanismo es el de mayor importancia clínica. Los betalactámicos actúan uniéndose covalentemente a las PBP localizadas sobre la membrana citoplasmática, por lo que no requieren atravesarla ni penetrar en el citoplasma bacteriano. Las PBP son las enzimas (transpeptidasas, carboxipeptidasas, endopeptidasas) encargadas del ensamble de la matriz rígida que forma la pared celular bacteriana, es decir, el peptidoglicano. Los betalactámicos son bactericidas lentos que solo actúan en la fase de división celular. Este es un aspecto trascendente en la práctica clínica, ya que la resistencia a los betalactámicos puede deberse a que las bacterias se encuentran en fase de reposo, como sucede en las vegetaciones cardíacas, secuestros óseos o bien cuando están localizadas intracelularmente (17).

Con respecto a la disminución de la permeabilidad de la pared celular, las bacterias gramnegativas poseen, a diferencia de las grampositivas, una membrana externa por encima del peptidoglicano. La mayoría de los betalactámicos son hidrófilos y de tamaño molecular inferior a 600 D, por lo que atraviesan la membrana externa de las bacterias gramnegativas a través de canales proteicos o porinas. Si

la molécula no es hidrófila, como la penicilina, no puede atravesar la membrana externa de las enterobacterias; la incapacidad de penetración también puede deberse a que la molécula es demasiado voluminosa y no puede introducirse en las porinas, como sucede con la oxacilina, cloxacilina, metilicilina o nafcilina. Es posible también que las porinas, debido a mutaciones cromosómicas, no se sintetizan o bien produzcan porinas alteradas, en cuyo caso el fármaco betalactámico no podrá atravesar la membrana externa o lo hará en concentraciones disminuidas, inadecuadas para bloquear las PBP. En las enterobacterias, las mutantes porínicas suelen sumarse al mecanismo de producción de betalactamasas y aumentar las CIM.

En cuanto a la modificación de las PBP, si bien se ha descrito la disminución de sensibilidad a betalactámicos en enterobacterias por la pérdida de afinidad de estas proteínas, este mecanismo no tiene la relevancia que hemos mencionado para las bacterias grampositivas.

El mecanismo de eflujo consiste en bombas de expulsión de antibacterianos que son parecidas a las porinas, pero funcionan en sentido inverso (en lugar de permitir la entrada, expulsan el fármaco antibacteriano) y están encadenadas desde la membrana citoplasmática al espacio periplásmico y de allí a la membrana externa. Mediante estas bombas de eflujo las bacterias eliminan desechos, conjuntamente con algunos antibacterianos. Al igual que con las PBP, este mecanismo puede sumarse a la producción de betalactamasas y elevar las CIM.

## Betalactamasas

### Betalactamasas de espectro ampliado (BLEA).

Las betalactamasas rompen el puente amida del anillo betalactámico, con lo que el antibacteriano no puede unirse a las PBP, y no se produce el impedimento de la síntesis de la pared celular (29). Las primeras betalactamasas reconocidas fueron las penicilinasas, que no afectan a los microorga-

nismos gramnegativos. Luego de la introducción de la ampicilina en los inicios del decenio de 1960, se describió una betalactamasa que la hidrolizaba, que se denominó betalactamasa TEM-1 (30). Posteriormente, se descubrió una enzima relacionada, la TEM-2. Ambas enzimas son de codificación plasmídica y transferibles a otras bacterias por conjugación, lo que explicó su rápida dispersión. En aislados de *Klebsiella pneumoniae* se encontró otro tipo de betalactamasa denominado SHV-1, que si bien inicialmente fue cromosómica, hoy en día es codificada generalmente en plásmidos transferibles. Estas betalactamasas son capaces de hidrolizar a las aminopenicilinas y frecuentemente, pero no siempre, a los antibacterianos descubiertos posteriormente, como las cefalosporinas de primera generación, carboxipenicilinas y ureidopenicilinas. Dado que estas betalactamasas ampliaban el espectro de hidrólisis de la penicilinasas, se las denominó betalactamasas de espectro ampliado (BLEA). Pronto se comprobó que los inhibidores de betalactamasas, como el clavulanato, sulbactam y tazobactam, eran capaces de unirse irreversiblemente a las BLEA. Sin embargo, las BLEA no afectan a las oximinocefalosporinas de tercera y cuarta generación. Las BLEA son casi siempre de codificación plasmídica y transferibles a otras bacterias por conjugación.

### Betalactamasas de espectro extendido (BLEE).

En 1983, Knothe y Shah (31) aislaron una cepa de *Klebsiella ozaenae* resistente a cefotaxima; la enzima tenía propiedades relacionadas con la BLEA SHV-1. Esta nueva betalactamasa fue denominada SHV-2 (32). Posteriormente, surgió una serie de nuevas betalactamasas capaces de hidrolizar las cefalosporinas de tercera y cuarta generación y los monobactams, pero no los carbapenems ni cefamicinas, que eran inhibidos por el clavulanato. Como se extendió el espectro de la hidrólisis con respecto a las BLEA, fueron denominadas betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Hoy en día se conocen más de 140 BLEE diferentes de la familia TEM, que generalmente tienen mayor actividad sobre la ceftazidima



que sobre la cefotaxima y prevalecen en los Estados Unidos y Europa. Hay más de 50 BLEE de tipo SHV, que tienen efecto similar sobre la cefotaxima y la ceftazidima y son de distribución universal, y un nuevo grupo que prevaleció en Sudamérica y Europa del Este, las BLEE CTX-M (32), cuya designación se refiere a su efecto particular sobre la cefotaxima y la ceftriaxona. Ya se conocen cerca de 40 BLEE CTX-M. En América Latina, la proporción de cepas de *K. pneumoniae* productoras de BLEE es de más 40% del total de las cepas de *K. pneumoniae* aisladas (5). La recuperación de aislados productores de BLEE empezó a aumentar en el decenio de 1990 y coincidió con el uso extendido de ceftriaxona (33, 34). La mayor selección que ejerce la ceftriaxona en relación con otras cefalosporinas de tercera y cuarta generación y piperacilina + tazobactam, se debe a su excreción biliar. La ciprofloxacina, también de uso generalizado en el medio hospitalario, es una selectora importante de aislados productores de BLEE (35). En un estudio internacional, 36,4% de los pacientes que recibieron una quinolona para el tratamiento de infecciones por *K. pneumoniae* BLEE murieron en un plazo de 14 días (36, 37). Probablemente, estas bacterias sean causa de la reciente aparición de brotes por enterobacterias productoras de BLEE en la comunidad, en su mayoría infecciones urinarias y debidas a BLEE del tipo CTX-M (resistentes a ceftriaxona y ciprofloxacina). Debe prestarse atención a la aparición en América Latina de aislados de *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *E. coli* elaboradores de toxina Shiga y de *Vibrio cholerae* productoras de BLEE (33).

Las infecciones debidas a bacterias productoras de BLEE pueden tratarse con carbapenemes, fosfomicina o tigeciclina y, eventualmente, con colistina. Aunque estas bacterias tengan sensibilidad aparente a ceftazidima, no debe emplearse este antibiótico, ya que selecciona rápidamente mutantes deficientes en porinas (33). No se debe utilizar ninguna cefalosporina, monobactam ni penicilina con inhibidores de las betalactamasas aunque se informe sensibilidad, debido a la selección de aislados con CIM elevadas

por el efecto inóculo (33, 35–39). Similarmente y debido a la coexpresión de resistencia, particularmente por los megaplásmidos que codifican CTX-M que conllevan resistencia a aminoglucósidos, cloranfenicol, tetraciclinas clásicas o trimetoprima/sulfametoxazol, debe evitarse el uso de estos antibióticos. Ya mencionamos los inconvenientes de las quinolonas. Ni la tigeciclina ni la colistina tienen actividad contra las bacterias de la tribu *Proteae*.

**Betalactamasas cromosómicas AmpC.** Otro tipo de betalactamasas son las serinoenzimas de clase C, que se codifican cromosómicamente y, en forma generalmente inducible, las betalactamasas denominadas *AmpC*. Estas enzimas son elaboradas por cepas de *Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Morganella spp.*, *Providencia spp.* y *Serratia spp.*, entre las enterobacterias. El género que tiene mayor significación clínica entre los mencionados es *Enterobacter spp.*, particularmente *E. cloacae*. Cuando estas bacterias se exponen a betalactámicos se induce su expresión, con la consiguiente resistencia a cefalosporinas de tercera generación. Lo más importante es que pueden originarse las llamadas mutantes derreprimidas con hiperproducción de *AmpC*. En los Estados Unidos la incidencia de *Enterobacter spp.* es más alta que en varios países de América Latina. En un estudio se observó hiperproducción de *AmpC* en 20% de los pacientes con bacteriemia por cepas de *Enterobacter spp.* tratados con ceftriaxona o ceftazidima (39). A diferencia de los clásicos productores de BLEE, los productores de *AmpC* son resistentes a ceftazidima. Aunque frecuentemente presentan sensibilidad a cefepima, su uso no se recomienda si la CIM es  $\geq 8$  mg/l (39). Los productores de *AmpC* presentan sensibilidad a tigeciclina y pueden ser sensibles a aminoglucósidos o trimetoprima/sulfametoxazol. Un problema de importancia clínica potencial en el futuro es la presencia de plásmidos codificadores de BLEE en aislados productores de *AmpC*, particularmente en cepas de *E. cloacae*, hecho que ya ocurre en América Latina (33).

## Carbapenemasas en enterobacterias

La resistencia de las enterobacterias a los carbapenemes era, hasta la década de 1990, un acontecimiento infrecuente en muchos países y generalmente se debía a la producción de BLEE o *AmpC* sumada a la pérdida de porinas en la membrana externa (40). La resistencia de aislados de *K. pneumoniae* debida a metalcarbapenemasas (clase B) fue inicialmente referida en Asia; más recientemente se ha encontrado también en el Brasil (41).

Un problema con estas carbapenemasas es que la CIM (o el método de difusión) puede mostrar sensibilidad falsa, ya que se ha observado un importante efecto de inóculo (38). En años más recientes, en los Estados Unidos se han presentado numerosos brotes de infecciones por cepas de *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas que son serinoenzimas (clase A) y que han sido denominadas Kpc (42). Recientemente se han descrito también en Colombia, Argentina y otros países de América Latina (43). Las carbapenemasas Kpc generan multiresistencia (piperacilina/tazobactam, cefalosporinas de tercera y cuarta generación, fluoroquinolonas y aminoglucósidos). La fosfomicina disódica endovenosa ha mostrado ser de utilidad frente a cepas Kpc (44). Las únicas opciones terapéuticas son tigeciclina y colistina. En 2010 se descubrió la carbapenemasa de tipo metaloenzima NDM-1 en pacientes procedentes de Nueva Delhi, India. Esta metaloenzima confiere multiresistencia y ha mostrado tener la capacidad de trasladarse a distancia con los viajeros.

## Resistencia de enterobacterias a otros antibacterianos

Ya se ha descrito la resistencia a aminoglucósidos, tetraciclinas, cloranfenicol y trimetoprima/sulfametoxazol (15), así como la resistencia a ciertas especies de enterobacterias a colistina (45). Se ha mencionado el aumento de la resistencia a quinolonas, cuyo mecanismo es similar al descrito para microorganismos grampositivos. En el caso de las

bacterias gramnegativas, debe sumarse la posibilidad de la mutación en las porinas por las que penetran las fluoroquinolonas a través de la membrana externa. En Latinoamérica, cerca de 20% de las cepas de *E. coli* de la comunidad son resistentes a fluoroquinolonas (5). Un hecho alarmante ha sido la descripción en los Estados Unidos y Europa de plásmidos que codifican multiresistencia transferible, denominados plásmidos qnr. Esta resistencia parece relacionarse con la inhibición de la unión de la quinolona a la ADN girasa, dando lugar a CIM muy elevadas cuando este mecanismo se asocia a mutantes deficientes en porinas (46, 47).

## Resistencia de bacilos gramnegativos no fermentadores

En el medio hospitalario de Latinoamérica, el mayor problema de resistencia es ocasionado por las infecciones por bacilos gramnegativos no fermentadores. Si bien este grupo de bacterias es numeroso, las especies más problemáticas, por su resistencia extrema, son *Acinetobacter spp.* y *Pseudomonas aeruginosa*. Ambas son multiresistentes, aunque tienen diferencias notables en su virulencia. Mientras que las especies de *Acinetobacter* son inmóviles, poseen limitados factores de adherencia, tienen una pobre dotación de exotoxinas y el lípido A de su LPS (endotoxina) de la membrana externa no es tan agresivo, las cepas de *P. aeruginosa* son muy móviles, lo cual favorece su capacidad de invadir el tracto respiratorio y las vías urinarias, produce exotoxinas citotóxicas, es sumamente adherente y forma biopelículas densas. Como consecuencia, los aislados de *Acinetobacter spp.* son frecuentemente colonizadoras, en tanto que los de *P. aeruginosa* suelen ser patógenos. Estas especies tienen dos factores en común que facilitan su permanencia en el hospital: 1) capacidad de crecer con fuentes muy simples de nitrógeno y carbono (48). Pueden utilizar fuentes exóticas y complejas de carbono, y 2) tienen capacidad de resistir la desecación y la humedad, ya que el suelo y el agua son su hábitat natural.

## *Acinetobacter spp.*

El género *Acinetobacter* incluye actualmente más de 20 genespecies; la bioespecie más frecuente en infecciones hospitalarias (> 90%) corresponde al complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*, de fácil diagnóstico, y cuya resistencia a antibacterianos ha sido bien estudiada.

**Complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* (Abc): resistencia a betalactámicos.** Se han descrito numerosas betalactamasas en las cepas del complejo Abc. Una de ellas, cromosómica, es ancestral e inherente a todos los aislados de Abc. Hoy día se la incluye en un subgrupo especial (ADC) dentro de las enzimas Amp C (49).

Otras betalactamasas encontradas en Abc incluyen las BLEA, TEM-1 y SHV-1 y las BLEE TEM, SHV o CTX-M derivadas, así como las BLEE PER-1 y VEB-1 (50) que suman su acción a la de la cefalosporinasa cromosómica, por lo que la casi totalidad de estos aislados (> 80%) son resistentes a las aminopenicilinas, piperacilina-tazobactam, ticarcilina-clavulanato, cefalosporinas de primera a cuarta generación y los monobactames. Su aspecto más problemático es la reciente aparición de numerosas betalactamasas OXA (clase D) (50). De hecho, el abuso de carbapenemes para tratar infecciones por Abc ha resultado en brotes de infecciones por enzimas del grupo ARI (que son de tipo OXA) en Escocia y también en la Argentina (50). La mayor parte de las betalactamasas OXA se codifican en integrones, lo que explica su amplia dispersión. Además se han descrito dos metalobetalactamasas: los grupos IMP y VIM, ahora diseminados en todo el mundo. Estas enzimas se encuentran en integrones de clase 1 insertadas por transposones (50).

Otro mecanismo importante de la resistencia a betalactámicos en aislados de Abc es la reducción del transporte al espacio periplásmico consecuente con modificaciones de las porinas, con lo que se reduce la unión del betalactámico a las PBP. Se ha demostrado la expresión reducida de varias porinas en ais-

lados de Abc en los Estados Unidos (51) y en Rosario, Argentina (52).

***Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*: resistencia a otros antibacterianos.** Estos microorganismos presentan resistencia muy alta (> 70%) a fluoroquinolonas, las que, además de ser ineficaces frente a cepas de Abc, son probablemente selectores de este complejo en las unidades de cuidados intensivos. La mayoría de los aislados presentan mutaciones dobles *gyr A*/par C o triples, incluido el eflujo (52). En América Latina, las cepas de Abc presentan alta resistencia a los aminoglucósidos (> 80%), en la que participan los tres tipos de enzimas inactivantes: adenilantes, acetilantes y fosforilantes. Estas cepas son naturalmente resistentes a trimetoprima/sulfametoxazol, tetraciclinas clásicas, nitrofuranos, macrólidos, azálidos, cetólidos y estreptograminas.

**Opciones de tratamiento.** Antibacterianos antiguos. Son dos los grupos que pueden ser considerados aquí: sulbactam y polimixinas.

a) Sulbactam y Abc. Desde hace largo tiempo se ha comprobado la actividad intrínseca de sulbactam sobre Abc (53), debido a la capacidad de ese fármaco de bloquear las PBP2 y 3 de esa especie. El estudio de la sensibilidad a sulbactam no se efectúa con este producto solo, sino que se analiza la combinación con aminopenicilinas, que no ejercen ningún tipo de inhibición sobre la cefalosporinasa cromosómica inherente en esta especie. Durante años se usó esta combinación para el tratamiento empírico inicial de infecciones en unidades de cuidados intensivos, pero recientemente se ha comprobado que la actividad es muy diversa en distintas regiones de América Latina, donde en algunas partes su utilidad se conserva y en otras ha perdido notoriamente su actividad (54). Para el tratamiento de infecciones por *Acinetobacter*, está en estudio la combinación de carbapenemes con sulbactam (8 mg/l). En un trabajo reciente, hemos comprobado que esta combinación tiene buen resultado en 90% de los

aislados del complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* (53, 55).

b) Colistina. Esta y la polimixina B son las únicas polimixinas disponibles en la mayoría de países de Latinoamérica, donde la sensibilidad de los aislados del complejo Abc es de 95%, según los métodos de dilución o Etest (no puede utilizarse el método de discos). La limitación para el uso de polimixinas es su concentración baja en el fluido lineal epitelial. Sin embargo, cuando se trata de infecciones del tracto urinario, piel y partes blandas, intraabdominales y aún meníngeas o bacteriemias, la colistina ha resultado sumamente eficaz. El producto actualmente en uso, metansulfonato de colistina, no produce neurotoxicidad ni nefrotoxicidad, atribuidas al antiguo sulfato de colistina que se comercializaba en Latinoamérica (45).

Existen experiencias que muestran la eficacia de la combinación de rifampicina e imipenem para el tratamiento de infecciones por cepas del complejo Abc (56).

***Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*:** nuevos antimicrobianos. El único fármaco antibacteriano nuevo ante el cual las cepas del complejo Abc presentan buena sensibilidad es la tigeciclina. En función de la CIM, más de 90% de los aislados son sensibles con un punto de corte para sensibilidad de  $\leq 1$  mg/l con base a los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos disponibles (57). El método de disco ha dado resultados inconclusos con cepas que están en el límite de la sensibilidad.

### ***Pseudomonas aeruginosa***

Esta es la bacteria patógena humana que reúne mecanismos de virulencia y panresistencia más graves. Los avances de la biología molecular han permitido comprender muchos aspectos desconocidos de la expresión de resistencia de los aislados de *P. aeruginosa* (58). El acceso de los antibacterianos al sitio diana de esta especie, las PBP, es extremadamente difícil; como consecuencia, diversos antibacteria-

nos presentan altos valores de CIM. La especie *P. aeruginosa* expresa la porina *Opr D2*, que permite la entrada de aminoácidos básicos a la célula y, por analogía, también dificulta la entrada del imipenem, esto último mediante dos mecanismos por los cuales puede desregularse la porina *Opr D2*. Si esta circunstancia se combina con la hiperproducción de *Amp C*, genera un alto grado de resistencia en el aislado. Se ha mostrado que esta resistencia afecta hasta 38% de los pacientes con neumonía debida a *P. aeruginosa* tratados con imipenem (59). Debe destacarse que las CIM de meropenem son más bajas que las de imipenem y un porcentaje ligeramente menor de resistencia en cepas de *P. aeruginosa*. Por este motivo, y por la acción convulsiva del imipenem, el meropenem es el fármaco de elección para las infecciones pediátricas. Recientemente se ha introducido el doripenem en unos pocos países de América Latina. Este es el más activo de los carbapenemes frente a las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* en término de CIM, pero se requiere más experiencia clínica. El ertapenem carece de actividad frente a los aislados de *P. aeruginosa*, por lo que no debe utilizarse para tratar las infecciones de pacientes internados en unidades de cuidados intensivos. Si bien algunos aislados de *P. aeruginosa* producen BLEA o BLEE de tipo TEM o SHV, ello es infrecuente. En los últimos años, han surgido BLEE de tipo CTX-M en esta especie (60). Otra BLEE presente en el este de Europa es la denominada PER-1, que se ha encontrado en cerca de 10% de los aislados de *P. aeruginosa* procedentes de hospitales turcos (31). En la Argentina, la BLEE PER-2 es relativamente frecuente en enterobacterias, pero no en cepas de *P. aeruginosa* (33). Existen otras BLEE menos frecuentes, como GES, VEB, IBC (58).

Entre las BLEA hay cuatro enzimas de clase D, hoy denominadas PSE-1 a PSE-4 (antes CARB), que inactivan a los derivados penicilínicos pero no a las cefalosporinas, al aztreonam ni a los carbapenemes y son inhibidas por los inhibidores de las betalactamasas (58). Del mismo grupo son las BLEA tipo

OXA. Algunas OXA recientemente descritas actúan como BLEE al hidrolizar las cefalosporinas de tercera generación y el aztreonam, como es el caso de OXA-31 (61).

El problema más agudo que plantean actualmente los aislados de *P. aeruginosa* es la resistencia por carbapenemasas, debida mayormente a metalo-carbapenemasas de varios tipos (IMP, VIM, SPM, GIM). Estas enzimas hidrolizan el imipenem, meropenem y todas las cefalosporinas, pero no destruyen al aztreonam; no son inhibidas por inhibidores de betalactamasas.

***Pseudomonas aeruginosa: resistencia a otros antibacterianos.*** Al igual que lo que ocurre con los aislados del complejo Abc, esta bacteria presenta resistencia elevada a los aminoglucósidos debido a impermeabilidad. Cerca de 20% de los aislados de *P. aeruginosa* recuperados en la Argentina presentan este mecanismo de resistencia. Otros mecanismos de resistencia presentes en nuestro medio son múltiples sistemas de eflujo y degradación de los aminoglucósidos por numerosas enzimas inactivantes. Se han descubierto casetes cromosómicos que codifican resistencia a aminoglucósidos en los mismos integrones codificantes de la síntesis de metalobetalactamasas (58).

La resistencia de las cepas de *P. aeruginosa* a fluoroquinolonas es muy alta en la mayoría de países latinoamericanos y se debe a mutaciones de los genes que codifican *gyr A*, *par C* o los sistemas de eflujo.

En América Latina, la resistencia de esta bacteria a ciprofloxacina sobrepasa de 70% en algunos centros hospitalarios (5). La sensibilidad de las cepas de *P. aeruginosa* a colistina es de más de 95% (58), pero ocasionalmente surgen aislados resistentes. La fosfomicina sódica es activa sobre 50% o más de los aislados de *P. aeruginosa*.

## Reflexiones finales

En relación con las cepas del complejo Abc, la tigeciclina y la colistina son dos opciones de tratamien-

to. La primera logra mayor concentración pulmonar y la segunda, mayor concentración urinaria. Otros antibacterianos no son mayormente útiles. Cabría evaluar las combinaciones dobles y triples con rifampicina. Con respecto a tigeciclina, existen bombas de expulsión activa en las cepas del complejo Abc, lo que ha llevado a algunos investigadores a sugerir que la resistencia puede surgir durante el tratamiento (58). Por lo tanto, es necesario vigilar cuidadosamente y ser muy cautos en el empleo de tigeciclina para el tratamiento de infecciones por estos aislados con CIM  $\geq 2$  mg/l. En el caso de las infecciones por *P. aeruginosa*, el panorama es más sombrío. La tigeciclina no es eficaz y la resistencia a los carbapenemes es cada vez mayor. Los aislados de *P. aeruginosa* panresistentes que solo son sensibles a polimixinas son cada vez más frecuentes en América Latina (5). Es más, las polimixinas no son muy eficaces para tratar las infecciones nosocomiales más graves por cepas de *P. aeruginosa*, como la neumonía debida a asistencia respiratoria mecánica; esto se debe a las bajas concentraciones que alcanzan las polimixinas en el fluido epitelial pulmonar. El doripenem, un carbapenem que se encuentra en fase 3 de investigación clínica, presenta CIM más bajas que las de imipenem y meropenem, pero no hay que crear falsas expectativas, ya que es tan sensible a la hidrólisis por metalobetalactamasas como sus congéneres (58).

La única forma de comprender realmente la microbiología es como una ciencia ecológica. Los mecanismos de resistencia no son sino la expresión de los medios ancestralmente logrados por ciertas especies bacterianas para sobrevivir en un ambiente que les resulta agresivo. En este momento, la explosión de información sobre genética bacteriana y el aumento de la capacidad de programar la síntesis de compuestos orgánicos ofrecen la posibilidad de descubrir nuevos sitios diana o nuevos inhibidores de los mecanismos de resistencia empleados por las bacterias panresistentes. Simultáneamente, hay un campo de investigación abierto sobre la prevención de las

infecciones; vacunación; inhibición de biopelículas y otras formas de adherencia a los tejidos humanos, e impedimentos a la detección de *quorum* o al sistema de emergencia celular que permite la supervivencia de la bacteria ante la detención de la replicación del ADN dañado por agentes genotóxicos o sistema SOS bacteriano. Las próximas décadas, sin duda, traerán avances que cambiarán el panorama del tratamiento de las infecciones bacterianas.

**Conflictos de interés.** El autor ha recibido subsidios de Pfizer (ex Wyeth); laboratorios Bagó; laboratorios ELEA; laboratorios Sanofi-Aventis y laboratorios LUAR.

## Referencias

1. Casellas JM, Quinteros MG. A Latin American “point de vue”. In: Epidemiology, control, and treatment options of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase producers. Amabile-Cuevas CF, ed. Antimicrobial resistance in bacteria. Norfolk, UK: Horizon Bioscience; 2007. Pp. 99–122.
2. Casellas JM. Resistencia bacteriana. Implicancias infectológicas. En: Cecchini E, González Ayala SE, eds. Infectología y enfermedades infecciosas. Buenos Aires: Ediciones Journal; 2008. Pp. 1135–44.
3. Edmon MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three year analysis. Clin Infect Dis. 1999;29(2):239–44.
4. Asociación Argentina de Microbiología. Informe SIR 2005. Bol Asoc Arg Microbiol. 2005; 172.
5. Casellas JM. Comité de Resistencia a Antibacterianos. Resultados de la 7a encuesta del Comité de Resistencia a Antimicrobianos de la Asociación Panamericana de Infectología. Rev Panam Infectol. 2006;8(3):48–5.
6. Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. Science. 1992;257(5073):1064–73.
7. Rice LB. Antimicrobial resistance in grampositive bacteria. Am J. Med. 2006;34(5) (1 Suppl):S11–S9.
8. Sola C, Cortes P, Saka HA, Córdoba MRSA Collaborative Study Group, Vindel A, Bocco JL. Evolution and molecular characterization of methicillin resistant Staphylococcus aureus epidemic and sporadic clones in Córdoba, Argentina. J Clin Microbiol. 2006;44(1):192–200.
9. Saravolatz LD, Pohlod DJ, Arking LM. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: a new source for nosocomial outbreaks. Ann Intern Med. 1982;97(3):325–9.
10. Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an emerging threat. Lancet Infect Dis. 2005;5(5):275–86.
11. Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing Staphylococcus aureus in primary skin infections and pneumonia. Clin Infect Dis. 1999; 29(5):1128–32.
12. Mongkolrattanothai K, Boyle S, Kahana MD, Daum RS. Severe Staphylococcus aureus infections caused by clonally related communityacquired methicillin-susceptible and methicillin-resistant isolates. Clin Infect Dis. 2003;37(8):1050–8.
13. Jacoby GA. Mechanisms of resistance to quinolones. Clin Infect Dis. 2005;41(Suppl 2): S120–S6.
14. Zhao X, Drlica K. Restricting the selection of antibiotic-resistant mutants: A general strategy derived from fluoroquinolones studies. Clin Infect Dis. 2001;33(Suppl 3):S147–S56.
15. Casellas JM, Cha Torea JC. Guía de terapéutica antimicrobiana. En: Terapia Intensiva. Wyeth-Ayerst Arg. ed. Buenos Aires, Argentina: 2000.
16. Roberts SM, Freeman AF, Harrington SM, Holland SM, Murray PR, Zelazny AM. Linezolid-resistant Staphylococcus aureus in two pediatric patients receiving low-dose linezolid therapy. Pediatric Infect Dis J. 2006; 25(6):562–4.
17. Fritsche TR, Rennie RP, Goldstein BP, Jones RN. Comparison of dalbavancin MIC values determined by Etest (AB BIODISK) and reference dilution methods using gram-positive organisms. J Clin Microbiol. 2006;44(8):2988–90.
18. Mangili A, Bica I, Snyderman DR, Hamer DH. Daptomycin-resistant, methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. Clin Infect Dis. 2005;40(7):1058–60.
19. Denis O, Deplano A, Nonhoff C, Hallin M, De Ryck R, Vanhoof R, et al. In vitro activity of ceftobiprole, tigecycline, daptomycin, and 19 other antimicrobials against methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains from a national survey of Belgian hospitals. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50(8): 2680–5.
20. Tomasz A. The pneumococcus at the gates. N Engl J Med. 1995;333(8):514–5.

21. Pallares R, Liñares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med*. 1995;333(8): 474–80.
22. Hortal M, Ruvinsky R, Rossi A, Agudelo CI, Castañeda E, Brandileone C, et al. Impact of *Streptococcus pneumoniae* on pneumonia in Latin American children. SIREVA-Vigía Group. *Rev Panam Salud Publica*. 2000;8(3):185–95.
23. Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, Karlowsky JA, Sahm DF, Wenzel RP. Emerging resistance among bacterial pathogens in the intensive care unit—a European and North American Surveillance study (2000–2002). *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2004; 3:14.
24. Rossi A, Ruvinsky R, Regueira M, Corso A, Pace J, Gentile A, et al. Distribution of capsular types and penicillin-resistance of strains of *Streptococcus pneumoniae* causing systemic infections in Argentinian children under 5 years of age. *Streptococcus pneumoniae Working Group. Microb Drug Resistance*. 1997;3(2): 135–40.
25. Faccone D, Andres P, Galas M, Tokumoto M, Rosato A, Corso A. Emergence of a *Streptococcus pneumoniae* clinical isolate highly resistant to telithromycin and fluoroquinolones. *J Clin Microbiol*. 2005;43(11):5800–3.
26. Martone WJ. Spread of vancomycin-resistant enterococci: why did it happen in the United States? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1998; 19(8):539–45.
27. Arthur M, Reynolds P, Courvalin P. Glycopeptide resistance in enterococci. *Trends Microbiol*. 1996;4(10):401–7.
28. Donskey CJ, Hanrahan JA, Hutton RA, Rice LB. Effect of parenteral antibiotic administration on persistence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in the mouse gastrointestinal tract. *J Infect Dis*. 1999;180(2):384–90.
29. Livermore D. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev*. 1995;8(4):557–84.
30. Datta N, Kontomichalou P. Penicillinase synthesis controlled by infectious R factors in *Enterobacteriaceae*. *Nature*. 1965;208:239–41.
31. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, ceftazidime, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection*. 1983;11(6): 315–7.
32. Bauernfeind A, Casellas JM, Goldberg M, Holley M, Jungwirth R, Mangold P, et al. A new plasmidic cefotaximase from patients infected with *Salmonella typhimurium*. *Infection*. 1992;20(3):158–63.
33. Casellas JM, Tomé G, Bantar C, Bertolini P, Blázquez N, Borda N, et al. Argentinean collaborative multicenter study on the in vitro comparative activity of piperacillin-tazobactam against selected bacterial isolates recovered from hospitalized patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003;47(3):527–37.
34. Casellas JM, Goldberg M. Incidence of strains producing extended spectrum beta-lactamases in Argentina. *Infection*. 1989;17(6):434–6.
35. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Casellas JM, Mulazimoglu L, Klugman KP, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol*. 2001; 39(6):2206–12.
36. Paterson DL, Mulazimoglu L, Casellas JM, Ko WC, Goossens H, von Gottberg A, et al. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum beta-lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2000;30(3):473–8.
37. Craig WA, Bhavnani SM, Ambrose PG. The inoculum effect: fact or artifact? *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004;50(4):229–30.
38. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: enterobacteriaceae. *Am J Med*. 2006; 119 (6 suppl 1):S20–S8.
39. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(4):657–86.
40. Martínez-Martínez L, Hernández-Allés S, Albertí S, Tomás JM, Benedi VJ, Jacoby GA. In vivo selections of porin-deficient mutants of *Klebsiella pneumoniae* with increased resistance to ceftazidime and expanded-spectrum-cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40(2):342–8.
41. Lincopan N, McCulloch JA, Reinert C, Cassetari VC, Gales AC, Mamizuka EM. First isolation of metallo-beta-lactamase-producing multiresistant *Klebsiella pneumoniae* from a patient in Brazil. *J Clin Microbiol*. 2005;43(1): 516–9.
42. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from

- a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(4):1151–61.
43. Villegas MV, Lolans K, Correa A, Suárez CJ, López JH, Vallejo M, et al. First detection of the plasmid-mediated Class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(8):2880–2.
  44. Casellas JM, Borda N, Tomé G, Farinati A, Notario R, Cocconi E, et al. Fosfomicina sódica y cálcica, alternativa para tratamiento de enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* productoras de BLEE o carbapenemasas y estafilococos resistentes. XI Congreso Panamericano de Infectología. Punta del Este, Uruguay 2011. Abst SO6–35. P. 75.
  45. Casellas JM, Lovesio C, Notario R. Colistina. Volver a vivir en el siglo XXI. *Res Quimioter Antimicrob Latinoamericana*. 2004;2(6)Supl 1: S1–S8.
  46. Martínez-Martínez L, Pascual A, Jacoby G. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *The Lancet*. London. 1998;351(9105): 797–9.
  47. Mammeri H, Van De Loo M, Poirel L, Martínez-Martínez L, Nordmann P. Emergence of plasmid-mediated quinolone resistance in *Escherichia coli* in Europe. *Antimicrob Agent Chemother*. 2005;49(1):71–6.
  48. Casellas JM. Contribuição ao estudo de bactérias gram negativas do solo produtoras de ácidos ônicos, grupo Iwoffi-glucidolítica. (Tesis magíster). Rio de Janeiro. Instituto de Microbiologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1968.
  49. Hujer KM, Hamza NS, Hujer AM, Perez F, Helfand MS, Rice LB, et al. Identification of a new allelic variant of the *Acinetobacter baumannii* cephalosporinase, ADC-7  $\beta$ -lactamase: defining a unique family of Class C enzymes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(7): 2941–8.
  50. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(supl 2):S49–S56.
  51. Quale J, Bratu S, Landman D, Heddurschetti R. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* endemic in New York City. *Clin Infect Dis*. 2003;37(2):214–20.
  52. Casellas JM, Tomé G, Farinati A, Borda N, Notario R, Méncéz E, et al. Actividad de antibacterianos sobre *Acinetobacter baumannii* complex procedentes de pacientes con infecciones graves en Argentina. XV Congreso Panamericano de Infectología. Punta del Este, Uruguay. 2011. Abst SP2B–128. P. 10.
  53. Limansky AS, Mussi MA, Viale AM. Loss of a 29-kilodalton outer membrane protein in *Acinetobacter baumannii* is associated with imipenem-resistance. *J Clin Microbiol*. 2002; 40(12):4776–8.
  54. Casellas JM, Dana R. Is sulbactam really the answer for the treatment of infections caused by multiresistant strains of *Acinetobacter* spp? *Enferm Infecc Microb Clin*. 1996;14(9):524–7.
  55. Casellas JM. Comité de Resistencia a Antibacterianos. Resultados de la 18a encuesta del Comité de Resistencia a Antimicrobianos de la Asociación Panamericana de Infectología. *Rev Panam Infectol*. 2011;13(2):57–62.
  56. Pachon-Ibáñez ME, Fernández-Cuenca F, Docobo-Pérez F, Pachón J, Pascual A. Prevention of rifampicin resistance in *Acinetobacter baumannii* in an experimental pneumonia murine model, using rifampicin associated with imipenem or sulbactam. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(3):689–92.
  57. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(23):538–82.
  58. Rice LB. Challenges in identifying new antimicrobial agents effective for treating infections with *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2006;43(supl 2): S100–S5.
  59. Acar JF. Problems and changing patterns of resistance with gram-negative bacteria. *Rev Infect Dis*. 1985;7(Suppl 4):S545–S51.
  60. Paterson DL, Hujer KM, Hujer AM, Yeiser B, Bonomo MD, Rice LB, et al. International *Klebsiella* Study Group. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(11):3554–60.
  61. Aubert D, Poirel L, Chevalier J, Leotard S, Pages JM, Nordmann P. Oxacillinase-mediated resistance to ceftazidime and susceptibility to ceftazidime in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(6):1615–20.