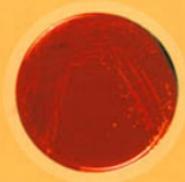
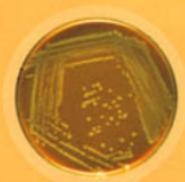
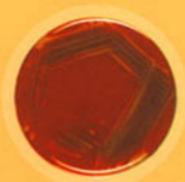
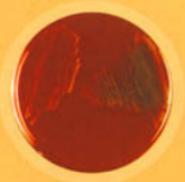


OPS/HCP/HCT/163/2000  
ORIGINAL: Español/Inglés



# **Resistencia antimicrobiana en las Américas: Magnitud del problema y su contención**

**Editores: Roxane Salvatierra-González  
Yehuda Benguigui**

**Organización Panamericana de la Salud**

## MISIÓN DE LA OFICINA SANITARIA PANAMERICANA

La Oficina Sanitaria Panamericana es la Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), organismo internacional especializado en salud. Su misión es cooperar técnicamente con los Países Miembros y estimular la cooperación entre ellos para que, a la vez que conserva un ambiente saludable y avanza hacia el desarrollo humano sostenible, la población de las Américas alcance la Salud para Todos y por Todos.

La publicación de este libro fue posible gracias al aporte de la Oficina de Desarrollo Regional Sostenible, Oficina para América Latina y el Caribe, Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional, según lo acordado por el subsidio No. Lac-G-00-99-00008-99.

Las imágenes que aparecen en la portada fueron proporcionadas por la Organización Mundial de la Salud y publicadas originalmente en *Laboratory Methods for the Diagnosis of Meningitis Caused by Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae*. WHO/CDS/CSR/EDC/00.7.

# **Resistencia antimicrobiana en las Américas Magnitud del problema y su contención**

OPS/HCP/HCT/163/2000



ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD  
Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la  
ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD  
525 Twenty-third St., N.W.  
Washington, D.C. 20037, E.U.A.

Se publica también en inglés con el título:  
*Antimicrobial Resistance in the Americas*  
*Magnitude and Containment of the Problem*  
OPS/HCP/HCT/163/2000  
ISBN 92 75 32319 5

*Catalogación por la Biblioteca de la OPS*

Organización Panamericana de la Salud.

Resistencia antimicrobiana en las Américas

Magnitud del problema y su contención / editado por

Roxane Salvatierra-González y

Yehuda Benguigui. -Washington, D.C. - OPS, ©2000.

xii, 268 p.—(OPS/HCP/HCT/163/2000)

ISBN 92 75 32319 4

I. Título. II. Salvatierra-González, Roxane. III. Benguigui, Yehuda. IV. Organización Panamericana de la Salud.  
1. RESISTENCIA MICROBIANA A LAS DROGAS.  
2. ANTIBIÓTICOS - uso diagnóstico, -uso terapéutico.  
3. REDES DE MONITOREO. 4. VIGILANCIA  
EPIDEMIOLÓGICA. 5. AMÉRICAS

NLM QW52

La Organización Panamericana de la Salud dará consideración muy favorable a las solicitudes de autorización para reproducir o traducir, íntegramente o en parte, alguna de sus publicaciones. Las solicitudes y las peticiones de información deberán dirigirse al Programa de Enfermedades Transmisibles, Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C., Estados Unidos de América.

© Organización Panamericana de la Salud, 2000

Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Reservados todos los derechos.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos.

Las opiniones expresadas en esta obra por autores cuyo nombre se cita son de la responsabilidad exclusiva de dichos autores.

# CONTENIDO

PRÓLOGO .....	vii
---------------	-----

## PRIMERA SECCIÓN. VIGILANCIA DE LA RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIMICROBIANOS

Elección de un método para la vigilancia de bacterias resistentes a los antimicrobianos — <i>Fred C. Tenover y M. Jasmine Mohammed</i> .....	3
Las redes de estudio de la resistencia bacteriana ¿son realmente necesarias? — <i>J. Sifuentes-Osornio, J. Donís-Hernández y miembros del Programa de Resistencia Bacteriana en México</i> .....	8
Detección de la resistencia a los antibióticos con los sistemas Vitek y Vitek 2 de bioMérieux — <i>Joanna T. Gerst</i> .....	12
Sensibilidad de <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> y <i>Vibrio cholerae</i> a los antimicrobianos en las Américas, 1940–1997 — <i>Zaida Yadón y Gabriel Schmunis</i> .....	24
La resistencia a los antibióticos en América Latina: importancia de los Programas Artemis y Resist Net — <i>Grupo Colaborativo Resist Net</i> .....	39
Resistencia a los antimicrobianos de los agentes patógenos causantes de infecciones nosocomiales y comunitarias en América Latina: reseña general de las estadísticas de 1997 — <i>Helio S. Sader y Ronald N. Jones</i> .....	54
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> en Canadá — <i>Lai-King Ng</i> .....	74
Red de laboratorios para la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos. Programa WHONET – Argentina: resultados de cinco años de funcionamiento — <i>A. Rossi, M. Galas, M. Tokumoto, L. Guelfand y Red Nacional de Laboratorios WHONET-Argentina</i> .....	84
Panorama de la resistencia antimicrobiana de <i>Shigella</i> sp. en 10 hospitales chilenos. Proyecto PRONARES — <i>Paola Pidal, Valeria Prado, Olivia Trucco, Francisca Valdívieso, María Cristina Díaz, Alicia Ojeda y Grupo PRONARES</i> .....	96

Vigilancia de la susceptibilidad antimicrobiana de cepas causantes de infecciones invasivas en 11 hospitales de Chile. Programa Nacional de Vigilancia de Resistencia Antimicrobiana (PRONARES) — <i>Olivia Trucco, Valeria Prado, Francisca Valdivieso, María Cristina Díaz, Alicia Ojeda y Grupo PRONARES</i> . . . . .	105
Resistencia a los antimicrobianos y vigilancia microbiológica en Cuba — <i>Alina Lloy, Isis Tamargo, Miriam Pérez, Gilda Toraño, Margarita Ramírez, Laura Bravo, Jorge Sosa, Rafael Llanes, Ernesto Montoro, José Bravo y Manuel Borges</i> . . .	116
Resistencia a los antimicrobianos en el Caribe — <i>Parimi Prabhakar, Benny Cherian, William H. Swanston, Alfred Brathwaite, Fay Whitebourne y Grupo de Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana en el Caribe</i> . . . . .	124
Tendencias de la susceptibilidad antimicrobiana de cepas aisladas en un hospital de alta complejidad en Chile, 1991 a 1998 — <i>Patricio Nercelles, Ema Gaete, María Eugenia Gil y Gerardo Peralta</i> . . . . .	135
Panorama de la resistencia a los antibióticos en Colombia — <i>Carlos Robledo y Jaime Robledo</i> . . . . .	141
Vigilancia de la susceptibilidad antimicrobiana en Ecuador — <i>Jeannete Zurita y grupo REDNARBEC</i> . . . . .	149
Informe sobre resistencia bacteriana: estudio piloto en seis centros de México — <i>J. Sifuentes-Osornio, J. Donís-Hernández, J.L. Arredondo-García, O. Escalante-Ramírez, A. Macías, J.M. Muñoz, L. Ontiveros, O. Novoa-Farías, R. Rodríguez-Sandoval, A.L. Rolón, D.M. Soriano-Becerril y J.C. Tinoco</i> . . . . .	158
Vigilancia de la resistencia a los antibióticos en Paraguay — <i>Wilma Basualdo y Antonio Arbo-Sosa</i> . . . . .	163
Resistencia a los antimicrobianos de cepas de <i>Streptococcus pneumoniae</i> en Uruguay: 12 años de monitoreo — <i>Teresa Camou, Rosario Palacio, Gabriela Algorta, Laura Pivel y María Hortal</i> . . . . .	168
Infecciones intrahospitalarias en Uruguay: resistencia a los antibióticos de los principales microorganismos identificados — <i>María Hortal, Cristina Bazet, María Matturo, Rosario Palacio y Teresa Camou</i> . . . . .	178
Resistencia antimicrobiana: el panorama en los Estados Unidos de América — <i>David M. Bell</i> . . . . .	187
<b>SEGUNDA SECCIÓN. USO DE ANTIMICROBIANOS Y FACTORES DETERMINANTES DE SU CONSUMO</b>	
El uso de antibióticos para prevenir la mortalidad infantil — <i>Yehuda Benguigui</i> . . . .	197

---

Uso racional de medicamentos: políticas, reglamentación y normas regionales — <i>Enrique Fefer</i> .....	211
Problemas y dificultades para controlar el uso de antibióticos — <i>Barbara E. Murray</i> .....	220
El riesgo de perder la herramienta de control de la tuberculosis: la situación de Argentina como base de análisis — <i>Lucía Barrera</i> .....	228
Tendencia del consumo de antimicrobianos en Chile — <i>Luis Bavestrello Fernández y Ángela Cabello Muñoz</i> .....	234
Estudio de consumo de antibióticos en Argentina y Uruguay — <i>Gabriel Levy Hara, Eduardo Savio, José L. Castro, Aníbal Calmaggi, María González Arzac y Liliana Clara</i> .....	241
Consumo de antimicrobianos en el hospital: costos y consecuencias del uso y abuso — <i>Raymundo Rodríguez Sandoval</i> .....	246
La Alianza para el Uso Prudente de los Antibióticos. Resistencia a los antibióticos en América Latina — <i>Aníbal Sosa</i> .....	258
Uso veterinario de antimicrobianos en la producción pecuaria en América del Norte, América Latina y el Caribe — <i>Sharon R. Thompson y Joanne M. Kla</i> .....	261

*Esta página dejada en blanco al propósito.*

# PRÓLOGO

A principios del Siglo XX, las enfermedades infecciosas y parasitarias constituían las principales causas de morbilidad y mortalidad de la población del planeta, sobre todo la infantil. Enfermedades infecciosas agudas, como la tuberculosis, diarrea, meningitis o las respiratorias agudas, presentaban tasas de morbilidad y mortalidad que hoy serían impensables. Por otra parte, enfermedades infecciosas de evolución crónica, como la sífilis y la fiebre reumática, también causaban elevada morbilidad y mortalidad.

Después de la Primera Guerra Mundial, los que ahora constituyen los países desarrollados tuvieron una acelerada mejoría de los niveles de vida de su población, lo cual aunado al aumento de la esperanza de vida fue indicio de que había forma de prevenir, controlar o, por lo menos, disminuir las repercusiones de las enfermedades transmisibles en la salud humana. El mejoramiento de las condiciones socioeconómicas y la aplicación acelerada de medidas de salud pública mejoró aún más la salud de la población, sobre todo con posterioridad a la Segunda Guerra Mundial. El descubrimiento de los antibióticos, la cura milagrosa que permitiría salvar vidas previamente condenadas al óbito casi sin excepción, llevó incluso a suponer a los pesimistas que la era de las enfermedades infecciosas estaba superada. Lamentablemente, estas presunciones no se cumplieron. La resistencia a uno o más antibióticos es cada vez más frecuente. Desde las especies que hace 30 años eran sinónimo de susceptibilidad, como *Streptococcus pneumoniae* y que, in vitro, son actualmente resistentes a antibióticos a los cuales previamente sucumbían, hasta especies como *Enterococcus faecium* o las del género *Staphylococcus* que cuando son resistentes a la vancomicina dejan muy pocas opciones en el arsenal terapéutico para su control eficaz. La aparición de enterococos resistentes en varios países de las Américas y de estafilococos con características similares en Guatemala, Japón, el Reino Unido y los Estados Unidos de América es un llamado de atención a las autoridades sanitarias de todo el mundo.

Si bien las enfermedades infecciosas son causadas por agentes etiológicos definidos, su origen, evolución y desenlace dependen de una creciente complejidad biológica, social y económica. En 1993, la esperanza de vida al nacer de los habitantes de los países menos desarrollados del mundo alcanzaba los 43 años de edad, mientras que la de los países desarrollados era de 73 años. Aun en el año 2000, se espera que la esperanza de vida al nacer en 45 de los países en desarrollo más pobres no llegue a 60 años. También en 1993 se estimó que morían en el mundo 51 millones de personas. Las enfermedades transmisibles fueron la causa de 20 millones de estas muertes, de las cuales 16 millones u 80% correspondieron a los países en desarrollo. Las enfermedades infecciosas, aunque importantes en todo el mundo, son más frecuentes ahí donde prevalece la pobreza y factores afines: malnutrición, falta de agua corriente y letrinas, analfabetismo y hacinamiento. A pesar de que la mayor morbilidad y mortalidad afecta a las clases sociales mas carentes, nadie está exento, sobre todo ahora que los viajes y el intercambio de productos de consumo permiten el contacto íntimo entre huéspedes y agentes etiológicos

desconocidos. Los huéspedes a su vez pueden ser el vehículo para que esos agentes etiológicos exóticos entren en contacto con poblaciones vírgenes a su exposición.

En un estudio llevado a cabo por el Banco Mundial en 1990 y publicado en 1993, se intentó medir la carga de enfermedad de distintas afecciones que, individualmente o como grupo, pesaba sobre el mundo. Esta medición tuvo en cuenta las pérdidas originadas en las muertes prematuras (definidas como la diferencia entre la edad en que ocurrió la muerte y la edad en que la muerte habría ocurrido en una población con baja mortalidad) y los efectos de las pérdidas causadas por el debilitamiento de la salud. Los efectos de la pérdida de vida saludable se cuantificaron para aquellas afecciones de la lista de 109 categorías de la Clasificación Internacional de Enfermedades y para aproximadamente 95% de las posibles causas de incapacidad. La carga de enfermedad se cuantificó en unidades denominadas años de vida perdidos por incapacidad (AVPI). La carga relativa constituida por enfermedades específicas se calculó comparando los AVPI por diferentes enfermedades o grupos de enfermedades. Así, las enfermedades respiratorias agudas, las diarreicas, las prevenibles por vacunación, la malaria, la tuberculosis y las infecciones de transmisión sexual, incluso el VIH, son las principales causas de mortalidad en los países en desarrollo. Las dos primeras, la enfermedad respiratoria aguda y la diarrea, son causa principal de mortalidad en los niños menores de 5 años de edad en el mundo. En conjunto, esas enfermedades producen una carga de 518 millones de AVPI. De ese total, 52% corresponde a las enfermedades respiratorias agudas y las diarreicas, las que en gran parte son de etiología bacteriana. En 1993, las enfermedades respiratorias agudas causaron la muerte de 4,3 millones de individuos en el mundo, entre ellos, 2,7 millones de niños menores de 5 años de edad. Las diarreas causaron la muerte de 2,9 millones de individuos, de los cuales 2,5 millones eran niños menores de 4 años de edad.

La presunción de las décadas de 1940 y 1950 de que el próximo milenio traería un mundo casi sin enfermedades infecciosas quedó como profecía incumplida. Por una parte, esto se debió a que los beneficios económicos no se extendieron con la suficiente rapidez y profundidad y a que aparecieron algunas enfermedades cuyos agentes etiológicos no eran reconocidos como tal o eran desconocidos (por ejemplo el sida y la enfermedad de Lyme). Por otra, porque los medicamentos usados para el tratamiento de algunas enfermedades infecciosas perdieron su eficacia. Así, desde la década de 1960 muchos agentes patógenos son resistentes a varias clases de fármacos antimicrobianos; este hecho pasó a ser un factor de importancia clínica, epidemiológica y socioeconómica, ya que las infecciones por microorganismos resistentes pueden ser particularmente difíciles y caras de tratar.

La resistencia antimicrobiana se origina en la selección de especies con resistencia inherente durante la exposición a medicamentos antibacterianos o debido a la aparición de variantes resistentes entre las sensibles. La resistencia de especies previamente susceptibles puede evolucionar por mutación y transmitirse en forma vertical en una misma especie o puede ser el resultado de la adquisición horizontal de material genético de otras bacterias. Esto último puede ocurrir como consecuencia de la acción de plásmidos, transposones o la captación directa de ADN, en el caso de algunas bacterias (neumococos).

El uso excesivo e inapropiado de antibióticos es probablemente el factor más importante en el desarrollo de la resistencia a esos medicamentos. Por lo general, el uso intensivo en la comunidad se debe a que en algunos países los antibióticos se venden sin receta (aunque la ley lo prohíba) o su venta es libre. De ahí la importancia que tiene la reciente decisión de las autoridades sanitarias de Chile por la cual se reafirma la obliga-

toriedad de la prescripción para la venta de antibióticos. Si bien en los hospitales el número de recetas es menor, el uso de antibióticos es mayor. Además, es en el hospital donde casi 30% de los antibióticos se destinan a la prevención contra posibles infecciones quirúrgicas. Las infecciones nosocomiales por microorganismos mono o multirresistentes son de mal pronóstico en pacientes inmunocomprometidos, debilitados o ancianos. Sin embargo, incluso al margen de esas situaciones, las infecciones adquiridas en el hospital no solo presentan dificultades para su tratamiento, sino que demoran el egreso del paciente y aumentan significativamente el costo de la atención. Además, si el paciente se transforma en portador, se facilita el pasaje de los gérmenes resistentes a la comunidad.

Si bien el uso de antibióticos para el control de infecciones existentes o potenciales en humanos es excesivo, el uso de antibióticos en veterinaria para tratamiento en masa, profilaxis y promoción del crecimiento constituye un exceso aún mayor.

La Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) fortaleció sus actividades sobre la resistencia al antibiótico en la década de 1980, cuando con la colaboración del Dr. Thomas O'Brien, del Brigham and Women's Hospital de Boston, Massachusetts, Estados Unidos, llevó a cabo una encuesta sobre las actividades que se llevaban a cabo en los países en relación con el monitoreo de la resistencia al antibiótico. Los resultados de esa visita estimularon el mejoramiento de los laboratorios que se dedicaban al tema, en cuanto a su infraestructura y capacitación de personal. En 1995, y debido a la alerta Regional sobre la importancia de las enfermedades emergentes y reemergentes, entre las que se incluyen las originadas por la resistencia al antibiótico, y como consecuencia de nuevos mandatos emanados de los Cuerpos Directivos de la OPS, la Organización intensificó sus actividades en este tema. Antes de esa fecha, ya se había apoyado el desarrollo de un sistema de vigilancia que permitió establecer la distribución de los serotipos prevalentes y la susceptibilidad al antibiótico de 4.018 aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* productor de enfermedad invasiva, neumonía y meningitis en niños menores de 5 años de edad, y donde ese agente infeccioso es causa de morbilidad y mortalidad significativa. Esta red, en la que participaron originalmente 70 hospitales de 30 ciudades y 6 países (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Uruguay) y que cuenta con el apoyo financiero del Organismo Canadiense para el Desarrollo Internacional, se está expandiendo a otros países y ahora también incluye los resultados de estudios de aislamientos de *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*.

Posteriormente se inició el desarrollo de una red de vigilancia de la susceptibilidad a los antibióticos para los géneros *Salmonella*, *Shigella* y *Vibrio cholerae*, agentes etiológicos importantes de diarreas que en ocasiones podrían requerir de tratamiento antibiótico. El análisis de artículos científicos publicados desde la década de 1950 muestra que, en la mayoría de los países, los resultados de las pruebas de susceptibilidad al antibiótico de las cepas de *Salmonella* y *Shigella* se referían a un número limitado de especímenes, y que habitualmente no existía relación entre los hallazgos microbiológicos y el contexto temporal, espacial y de población. De ahí que el afianzamiento de esta red llene un vacío significativo. La consecuencia de esa falta trasciende de los aspectos médicos individuales de niños y adultos, ya que la presentación epidémica de las enfermedades cuya etiología se menciona confiere al problema una manifiesta dimensión de salud pública. Por otra parte, su potencial diseminación por medio de la contaminación de alimentos, a veces en la fuente por la infección de los animales de granja, también transforma un problema médico individual en uno epidemiológico con consecuencias económicas y

sociales. Como ejemplo cabe citar la aparición de cepas de *Salmonella typhimurium* DT 104 resistente a cinco antibióticos en Europa, sobre todo en el Reino Unido, y posteriormente en los Estados Unidos. Otro ejemplo fue la epidemia de cólera, enfermedad que resurgió en las Américas en 1991, después de 90 años de ausencia, y que solo en Perú ocasionó pérdidas por US\$ 700 millones.

Esta red de vigilancia de agentes etiológicos de enfermedad entérica comenzó a funcionar en 1996 con la participación de los laboratorios de referencia de ocho países de la Región: Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, México, Perú y Venezuela. Con buen criterio, los países participantes concluyeron que para tener confianza en los resultados obtenidos era necesario fortalecer el control de calidad de las prácticas internas de cada laboratorio y el establecimiento de un sistema que permitiera la evaluación periódica del desempeño. El Centro de Laboratorio de Control de Enfermedades de Canadá accedió a desempeñarse como laboratorio organizador del sistema, al cual posteriormente se incorporaron laboratorios de cinco países del Caribe (Bahamas, Barbados, Jamaica, Santa Lucía y Trinidad y Tabago). La información de todos estos países hasta 1998 está disponible en la página web de la OPS. En este año también se incorporaron a la red otros seis países latinoamericanos: Bolivia, Cuba, Ecuador, El Salvador, Nicaragua y Paraguay. En cinco de estos países, con apoyo de la Agencia para el Desarrollo Internacional de los Estados Unidos, se expandieron las actividades de vigilancia a otros agentes bacterianos hallados tanto en la comunidad como en hospitales centinela. Además, se incorporó un nuevo laboratorio organizador, la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud, de la Argentina, como responsable de la evaluación del desempeño de estos cinco países para otras bacterias que no sean *Salmonella*, *Shigella* y *Vibrio cholerae*.

Entre las dos redes, la de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* y la que se ocupa de las bacterias entéricas existen diferencias operativas. En la primera, el centro de referencia nacional recibe los aislamientos ya identificados de los distintos laboratorios del país y los procesa para realizar la serotipificación y la sensibilidad al antibiótico. En el segundo, el centro de referencia nacional es la cabeza de la red nacional que produce la información, tanto en lo que se refiere a la identificación de las especies aisladas como a su sensibilidad a los antibióticos. Asimismo, el centro de referencia nacional supervisa la ejecución del control de calidad en cada uno de los laboratorios de la red y es responsable de llevar a cabo la evaluación del desempeño.

La promoción de las actividades de vigilancia y los resultados que de ellas surjan tendrán que servir de base para que los países pongan en práctica acciones para prevenir la aparición de resistencia al antibiótico. Así, será necesario contar con información sobre las políticas y prácticas en curso en los diferentes países; diseminar esa información analizada para mostrar el riesgo que significa la aparición de resistencia y sus consecuencias económicas; buscar aliados entre los distintos sectores para divulgar las prácticas preventivas exitosas y, por último, implantar medidas que faciliten el uso racional de los antibióticos. Todos estos aspectos de la resistencia a los antibióticos, desde su prevalencia e importancia médica hasta los de política y uso racional, se trataron en la conferencia sobre el tema que se llevó a cabo en Caraballeda, Venezuela, en noviembre de 1998. Parte de las presentaciones de ese evento se publicaron en un número especial de la *Revista Panamericana de Infectología* (Suplemento 1, volumen 3, mayo de 1999), órgano de la Asociación Panamericana de Infectología. Esa Asociación colaboró con la OPS/OMS en la organización de la conferencia. Una selección de esos artículos se incluye en esta edición.

A ella se le suman otros artículos solicitados especialmente para cubrir distintas áreas temáticas que no fueron suficientemente tratadas durante la conferencia y obtener información sobre algunos países no representados en ella.

Esperamos que los hallazgos descritos en los capítulos siguientes contribuyan a mostrar la magnitud del problema, estimulen las acciones de vigilancia y señalen el camino para la aplicación de medidas preventivas que faciliten el uso racional de los antibióticos, tanto de uso humano como animal.

Dr. Gabriel A. Schmunis  
Coordinador,  
Programa de Enfermedades  
Transmisibles

*Esta página dejada en blanco al propósito.*

## **PRIMERA SECCIÓN**

# **VIGILANCIA DE LA RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIMICROBIANOS**

*Esta página dejada en blanco al propósito.*

# ELECCIÓN DE UN MÉTODO PARA LA VIGILANCIA DE BACTERIAS RESISTENTES A LOS ANTIMICROBIANOS

Fred C. Tenover<sup>1</sup> y M. Jasmine Mohammed<sup>1</sup>

---

*Las bacterias resistentes a los fármacos antimicrobianos continúan desarrollándose y diseminándose a lo largo y ancho del mundo. Para conocer el avance de la resistencia, es indispensable que los laboratorios de microbiología clínica cuenten con métodos para realizar pruebas de susceptibilidad antimicrobiana que sean exactos, fiables, reproducibles y eficaces en relación con su costo. No existe un método único que pueda detectar todos los mecanismos de resistencia. Por lo tanto, es necesario usar diversos métodos, incluso varias pruebas originales de detección, especialmente con el fin de reconocer cepas bacterianas con nuevos mecanismos de resistencia. Los programas de control de calidad de laboratorio son fundamentales para la producción de resultados exactos; asimismo, debe haber programas de evaluación del desempeño para garantizar que los métodos utilizados actualmente para evaluar la susceptibilidad en los laboratorios clínicos detectarán los microorganismos con mecanismos críticos de resistencia antimicrobiana.*

## INTRODUCCIÓN

La resistencia antimicrobiana de las bacterias se ha convertido en un problema mundial (1, 2). Los laboratorios de microbiología clínica siempre han hecho pruebas de susceptibilidad de los aislamientos de bacterias a los agentes antimicrobianos con el fin de guiar la quimioterapia (3). No obstante, los laboratorios hoy en día tienen una función más amplia, que incluye la vigilancia de los patrones de susceptibilidad de los microorganismos con el fin de detectar nuevos patrones de resistencia. La re-

sistencia antimicrobiana tiene un efecto obvio en el tratamiento del paciente individual; también tiene repercusiones en la comunidad en general, por ejemplo, en relación con el tratamiento empírico de ciertas enfermedades infecciosas que es necesario cambiar cuando la resistencia alcanza un grado que compromete la efectividad de los agentes antiinfecciosos de uso corriente (4, 5). Sin embargo, no se deben tomar decisiones acerca de cambios en la terapia empírica sin antes analizar los datos actualizados sobre la susceptibilidad antimicrobiana de los agentes patógenos de que se trate. En consecuencia, los laboratorios deberán optimizar sus métodos para garantizar que los datos que generan sobre las pruebas de susceptibilidad sean exactos.

---

<sup>1</sup>Nosocomial Pathogens Laboratory Branch (G08), Hospital Infections Program, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, Estados Unidos de América.

## ELECCIÓN DEL MÉTODO DE PRUEBA

El método que se seleccione para las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana de rutina deberá ser fiable, reproducible, exacto y costo-efectivo. Es posible generar datos muy reproducibles pero inexactos, por ejemplo, si se utiliza el medio de cultivo equivocado para la prueba. Si no se agrega NaCl al 2% a los métodos con base de agar para hacer las pruebas de susceptibilidad de los estafilococos, los resultados serán probablemente reproducibles, pero errados (6). Asimismo, algunos métodos pueden ser de gran exactitud y muy reproducibles, pero demasiado caros para utilizarlos corrientemente en el laboratorio. Por lo tanto, la selección del método de prueba de susceptibilidad debe tener en cuenta una serie de elementos.

El uso de métodos estandarizados para realizar las pruebas e interpretar los resultados, tales como los elaborados por el Comité Nacional de Estándares de Laboratorios Clínicos de los Estados Unidos de América (National Committee for Clinical Laboratory Standards) (7, 8), facilitan la vigilancia regional y nacional, dado que los métodos comunes hacen que el intercambio de información sea más fácil (9). También alienta el establecimiento de redes regionales de vigilancia en las que los laboratorios más pequeños pueden recurrir a sus congéneres de referencia más grandes, especialmente cuando se trata de hacer pruebas con organismos fastidiosos o con agentes antimicrobianos poco comunes (9). Otro elemento que mejora la vigilancia regional es el uso de un sistema computarizado común para almacenar y analizar los datos, como el programa WHONET (10).

Otros factores que influyen en la selección de los métodos de pruebas de susceptibilidad incluyen la duración máxima de conservación de los reactivos, facilidad de uso e interpretación, y los tipos de microorganismos que se someterán a las pruebas. No todos los métodos pueden aplicarse a todos los grupos de microorganismos. Para microorganismos di-

fíciles, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria gonorrhoeae*, es necesario usar métodos distintos que para estafilococos y bacilos entéricos.

## MÉTODOS PARA LAS PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD A LOS ANTIMICROBIANOS

Los métodos de uso más corriente en los laboratorios de microbiología en todo el mundo son: difusión en disco, caldo de microdilución, dilución en agar, dilución en gradiente de agar (*E-test*) y diversos métodos automatizados o semi-automatizados (3, 11). Los métodos de dilución, incluidos los automatizados, comúnmente generan resultados en términos de concentración inhibitoria mínima (CIM), además de la clasificación en categorías de interpretación cualitativa que incluyen: susceptible, resistencia intermedia y resistente. Las pruebas de difusión en disco solo dan resultados cualitativos, aunque algunos de los instrumentos que registran los diámetros de las zonas de inhibición de las placas de difusión de los discos pueden extrapolarse a valores de CIM. Los métodos genéticos, como sondas de ADN y reacción en cadena de polimerasa, pueden usarse para detectar secuencias de ADN asociadas con genes de resistencia antimicrobiana. No obstante, este tipo de método, por lo general, solo se utiliza en los laboratorios de referencia (12). Los métodos genéticos pueden ser de gran utilidad para determinar resultados dudosos de las pruebas de CIM o para detectar los genes resistentes directamente en las muestras clínicas. Estas pruebas son caras y su control es difícil, debido a la contaminación de los reactivos con material amplificado anteriormente.

La detección de algunos mecanismos nuevos de resistencia antimicrobiana, como el de las  $\beta$ -lactamasas de espectro ampliado en cepas de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, o la alta resistencia de enterococos a los aminoglucósidos, no es fiable cuando se utilizan

métodos de difusión en disco o de CIM (13–15). En consecuencia, ha sido necesario crear métodos ingeniosos para detectar ciertas combinaciones específicas de microorganismo-agente antimicrobiano para aumentar la sensibilidad de las pruebas de detección de resistencia de estos fenotipos. En el Cuadro 1 se presentan varias de estas pruebas.

Varios métodos comerciales de pruebas de CIM sirven para un recorrido muy estrecho de diluciones de agentes antimicrobianos, a menudo las dos o tres diluciones que rodean el punto de corte de la CIM para el medicamento en cuestión. Estos “paneles de punto de corte” (11) aumentan el número de agentes antimicrobianos que el laboratorio puede someter a prueba y sobre los que puede informar, pero a menudo es difícil saber si los resultados de los paneles son exactos, debido a que los resultados que generan los microorganismos utilizados para el control de calidad no caen dentro de esas dos o tres concentraciones que rodean el punto de corte, por lo que sus valores se salen de la escala. Los problemas surgen cuando se obtienen resultados fuera de lo común (como es el caso de los valores altos de CIM) de los aislamientos clínicos, puesto que no se sabe claramente si la prueba está funcionando bien. Frecuentemente en estos casos es necesario utilizar un segundo método de prueba, con lo que se retrasa el informe de los resultados al personal clínico.

## DESVENTAJAS DEL MÉTODO DE DIFUSIÓN EN DISCO

Por años, la difusión en disco ha sido el método de mayor uso en muchos laboratorios para realizar las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos en todo el mundo (16). Lamentablemente, a medida que ha ido avanzando la resistencia, se ha descubierto que el método presenta inconvenientes graves. En primer lugar, el método de difusión en disco no sirve para probar neumococos contra los fármacos  $\beta$ -lactámicos, como penicilina y cefotaxima (7, 17, 18). Además, la difusión en disco no detecta la resistencia de estafilococos a los gluco péptidos (19). Por último, no es posible obtener una buena correlación entre los resultados de las pruebas de difusión en disco y los de las pruebas de CIM en el caso de aislamientos de *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia cepacia* (20). El otro método de uso frecuente para estas combinaciones de microorganismo/ medicamento es la dilución en gradiente de agar, pero los costos de esta prueba solo permiten usarla con unos pocos agentes antimicrobianos. No obstante, en varios estudios se ha demostrado que el último método genera resultados comparables a los producidos por el método de referencia de caldo de microdilución (21, 22).

Para mejorar la utilidad del método de difusión en disco, que sigue siendo la prueba

**CUADRO 1. Pruebas de detección de perfiles clave de resistencia antimicrobiana**

Microorganismo	Agente antimicrobiano	Método
<i>Staphylococcus aureus</i>	Oxacilina	Agar de Mueller-Hinton* (MH)
	Vancomicina	Agar de infusión de cerebro-corazón (ICB) agar**
Estafilococos coagulasa-negativos	Vancomicina	Agar de ICB**
Enterococos	Vancomicina	Agar de ICB**
	Gentamicina	Agar de ICB con 500 $\mu$ g/ml
		Caldo de ICB con 500 $\mu$ g/ml
		Disco de 120 g en agar de MH
	Estreptomycinina	Agar de ICB con 2.000 $\mu$ g/ml
		Caldo de ICB con 1.000 $\mu$ g/ml
		Disco de 300 g en agar MH
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilina	Disco de oxacilina (1 $\mu$ g)

\*La prueba de detección de agar de oxacilina (7) se realiza por medio de la inoculación de una cantidad estandarizada de estafilococos en una placa de agar de Mueller-Hinton con 6  $\mu$ g/ml de oxacilina y 4% de NaCl; se incuba la placa por 24 h a 35 °C.

\*\*La prueba de detección de agar de vancomicina (7, 19) se realiza por medio de la inoculación de una cantidad estandarizada de enterococos en una placa de agar de infusión de cerebro corazón con 6  $\mu$ g/ml de vancomicina; la placa se incuba por 24 h a 35 °C.

de susceptibilidad antimicrobiana más costo-efectiva, se han elaborado varias pruebas de detección con base en los principios de difusión en disco (7, 8), muchas de las cuales se presentan en el Cuadro 1. Una de ellas es la prueba de disco de 1 µg de oxacilina para la resistencia β-lactámica de neumococos, que se usa en todo el mundo como método costo-efectivo de limitar el número de pruebas de CIM de penicilina que necesita hacer el laboratorio. De manera similar, la prueba de agar de vancomicina de infusión de cerebro corazón, que sirve para detectar la resistencia a los glucopéptidos de enterococos y estafilococos, también es sencilla y costo-efectiva (19).

## CONTROL DE CALIDAD Y EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO

Las pruebas de control de calidad garantizan que tanto reactivos como medios de cultivo y tecnológicos se están desempeñando de manera predecible y fiable. En el caso de la susceptibilidad antimicrobiana se utilizan varias cepas de bacterias con patrones de susceptibilidad de alta estabilidad y que han sido bien descritos. Los resultados de las pruebas deben darse dentro de ciertos límites definidos antes de que se liberen los resultados de los aislamientos clínicos (o desconocidos). Los técnicos de laboratorio a menudo hacen caso omiso del control de calidad puesto que consideran que toma mucho tiempo o es muy caro, o ambas cosas. Sin embargo, las pruebas de control de calidad son fundamentales para obtener buenos datos de la vigilancia, y deberían hacerse obligatoriamente antes de que la información se utilice para tomar alguna decisión sobre cambios a los tratamientos antimicrobianos empíricos.

La evaluación del desempeño debe darse por medio de un sistema permanente en el cual se someten a prueba cepas de una fuente externa al laboratorio en cuestión para determinar la capacidad del laboratorio de identificar y determinar el perfil de resistencia antimicrobiana de cepas bacterianas de refe-

rencia. Estos programas de evaluación del desempeño le sirven al laboratorio para determinar si los métodos que está utilizando son suficientemente sensibles para detectar mecanismos emergentes de resistencia antimicrobiana. Las pruebas de resistencia de las cepas deben hacerse con los métodos corrientes del laboratorio y la función debe constituir una experiencia educativa. Los resultados del sistema de control de calidad y pruebas de desempeño de WHONET han sido alentadores. La mayoría de los laboratorios ha podido detectar β-lactamasas de espectro ampliado en cepas de *K. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina. No obstante, sigue habiendo problemas para detectar neumococos con resistencia a penicilina. Casi la mitad de los laboratorios que participan en el programa de evaluación del desempeño no pudo detectar un diámetro de zona de <19 mm en una cepa de neumococo con resistencia baja a penicilina. Por lo tanto, debe hacerse hincapié en la necesidad de contar con sistemas de control de calidad y evaluación de desempeño, aunados a programas educativos para mejorar la vigilancia de la resistencia antimicrobiana.

En resumen, la vigilancia de la resistencia antimicrobiana a menudo requiere que los laboratorios utilicen más de un método de prueba para la susceptibilidad. Entre los métodos se incluyen la prueba de disco de difusión, caldo de microdilución, dilución en gradiente de agar y varias otras pruebas de detección. Con el fin de detectar resistencia, es necesario examinar frecuentemente los datos de la vigilancia. Los programas computarizados, como WHONET, pueden ayudar en esa tarea. Por último, los sistemas de control de calidad y evaluación del desempeño sirven para garantizar la calidad de los datos que genera el laboratorio.

## REFERENCIAS

1. Tenover FC, Hughes JM. The challenges of emerging infectious diseases: development and spread of multiply resistant bacterial pathogens. *JAMA* 1996; 275:300-304.

2. Cohen M. Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era. *Science* 1992;257: 1050–1055.
3. Jorgensen JH. Laboratory issues in the detection and reporting of antibacterial resistance. *Infect Dis Clinics North Am* 1997;11:785–802.
4. Sloas MM, Barrett FF, Chesney PJ, English BK, Hill BC, Tenover FC, et al. Cephalosporin treatment failure in penicillin- and cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:662–666.
5. Bradley JS, Scheld WM. The challenge of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis: current antibiotic therapy in the 1990s. *Clin Infect Dis* 1997;24(suppl 2):S213–S221.
6. Huang MB, Gay TE, Baker CN, Bannerjee SN, Tenover FC. Two percent sodium chloride is required for susceptibility testing of staphylococci with oxacillin when using agar based dilution methods. *J Clin Microbiol* 1993;31:2683–2688.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 4th ed., vol. 17, No. 2. Approved standard M7-A4. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa; 1997.
8. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 6th edition, vol. 17, No. 1. Approved standard M2-A6. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa; 1997.
9. Rahal K, Wang F, Schindler J, Rowe B, Cookson B, Huovinen P, et al. Reports on surveillance of antimicrobial resistance in individual countries. *Clin Infect Dis* 1997;24 (suppl 1):S169–175.
10. Stelling JM, O'Brien TF. Surveillance of antimicrobial resistance: The WHONET program. *Clin Infect Dis* 1997;24 (suppl 1):S157–168.
11. Woods GL, Washington JA. Antibacterial susceptibility tests: dilution and disk diffusion methods. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of Clinical Microbiology* 6th ed. Washington, DC:ASM Press; 1995:1327–1341.
12. Tenover FC, Popovic I, Olsvik Ø. Genetic methods for detecting antibacterial resistance genes. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of Clinical Microbiology*, 6th ed. Washington, DC: ASM Press; 1995:1368–1378.
13. Swenson JM, Ferraro MJ, Sahm DF, Clark NC, Culver DH, Tenover FC, et al. Multilaboratory evaluation of screening methods for detection of high-level aminoglycoside resistance in enterococci. *J Clin Microbiol* 1995;33:3008–3018.
14. Swenson JM, Clark NC, Ferraro MJ, et al. Development of a standardized screening method for detection of vancomycin-resistant enterococci. *J Clin Microbiol* 1994;32:1700–1704.
15. Vercauteren E, Descheemaeker P, Ieven M, Sanders CC, Goossens H. Comparison of screening methods for detection of extended-spectrum-lactamases and their prevalence among blood isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in a Belgian teaching hospital. *J Clin Microbiol* 1997;35:2191–2197.
16. Verbist L. Relevance of antibiotic susceptibility testing for clinical practice. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12(Suppl. 1):2–5.
17. Jorgensen JH, Swenson JM, Tenover FC, Ferraro MJ, Hindler JA, Murray PR. Development of interpretive criteria and quality control limits for broth microdilution and disk diffusion antimicrobial susceptibility testing of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 1994;32:2448–2459.
18. Ahrnheim GA, Reich B, Marks MI. Penicillin-insensitive pneumococci. *Am J Dis Child* 1979;133:187–191.
19. Tenover FC, Lancaster MV, Hill BC, Steward CD, Stocker SA, Hancock GA, et al. Characterization of staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin and other glycopeptides. *J Clin Microbiol* 1998;36:1020–1027.
20. Arpi M, Victor MA, Mortensen I, Gottschau A, Bruun B. In vitro susceptibility of 124 *Xanthomonas maltophilia* (*Stenotrophomonas maltophilia*) isolates. *APMIS* 1996;104:108–114.
21. Jorgensen JH, Ferraro MJ, McElmeel ML, Spargo J, Swenson JM, Tenover FC. Detection of penicillin and extended-spectrum cephalosporin resistance among *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates by use of the E test. *J Clin Microbiol* 1994; 32:159–163.
22. Huang M-B, Baker CN, Banerjee S, Tenover FC. Accuracy of the E Test for determining the antimicrobial susceptibility of staphylococci, enterococci, *Campylobacter jejuni* and antimicrobial resistant enteric gram-negative bacteria. *J Clin Microbiol* 1992;30:3243–3248.

# LAS REDES DE ESTUDIO DE LA RESISTENCIA BACTERIANA ¿SON REALMENTE NECESARIAS?

*J. Sifuentes-Osornio,<sup>1</sup> J. Donís-Hernández<sup>2</sup> y miembros del Programa de Resistencia Bacteriana en México, Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica., A.C.<sup>3</sup>*

---

En los últimos años, el problema de la resistencia a los antimicrobianos se ha analizado con mayor interés en muchos países (1-3). La prensa mundial no ha sido la única encargada de propagar la información sobre la presencia de brotes de gérmenes resistentes, como es el caso del enterococo en los Estados Unidos y el estafilococo tolerante a vancomicina en Hong Kong (4). Desde el punto de vista científico, se han realizado reuniones internacionales auspiciadas por la Organización Mundial de la Salud (5, 6) en conjunto con organismos de salud en diferentes países. En la mayoría de los congresos o reuniones sobre microbiología clínica se analiza este tema; en algunos países, incluso se reconoce oficialmente que el incremento de la resistencia bacteriana a los antibióticos amenaza la salud pública (7). Como consecuencia, han surgido

diversas asociaciones como la Alianza para el Uso Prudente de los Antibióticos (APUA), y programas como WHONET (Red de la Organización Mundial de la Salud para monitoreo de la resistencia bacteriana) para combatir el problema.

En la Conferencia Europea sobre Resistencia Bacteriana de 1998, Norman Simmons comenta “. . . nos equivocamos, debemos reconocerlo y disculparnos. Los médicos tuvimos en las manos el maravilloso don de los antimicrobianos, pero lo estamos destruyendo a través de su uso inadecuado . . .” (8).

En la mayoría de las reuniones organizadas en las diferentes regiones del mundo sobre este asunto se han reconocido puntos en común: el uso indiscriminado de los antimicrobianos para el tratamiento de enfermedades en humanos y el incremento en el uso de estos productos en la industria agropecuaria y ganadera (9). Se ha sugerido que el uso humano de antimicrobianos en humanos podría ser cuestionable hasta en 50% de los casos y hasta 80% en relación con su uso en la agricultura (10). Se ha demostrado que la calidad de los laboratorios de microbiología en muchos países es deficiente, factor que influye en la prescripción inadecuada de fármacos antimicrobianos (11). Se ha propuesto que los centros de enseñanza básica modifiquen sus pro-

<sup>1</sup>Instituto Nacional de la Nutrición.

<sup>2</sup>Hospital Español de México.

<sup>3</sup>J. Alfaro-López, R. Rodríguez-Sandoval, Hospital Español de México; J.L. Arredondo-García, D.M. Soriano-Becerril, Instituto Nacional de Perinatología; O. Escalante-Ramírez, O. Novoa-Farías, Nuevo Sanatorio Durango; S. Esparza-Ahumada, R. Morfín-Otero, E. Rodríguez-Noriega, Hospital Civil de Guadalajara, Jalisco; A. Macías, J.M. Muñoz, Hospital Regional de León, Guanajuato; L. Ontiveros, J.C. Tinoco, Hospital General de Durango, Durango; C. Martínez-Barreda, Laboratorios Clínicos de Puebla, Puebla; A.L. Rolón, Instituto Nacional de la Nutrición, México, DF.

gramas de adiestramiento en enfermedades infecciosas y microbiología, con el objeto de dar real valor a este problema creciente (12).

La falta de información actualizada por parte del médico en cuanto a las enfermedades infecciosas puede ser utilizada por la industria farmacéutica para tratar de vender nuevos fármacos, asignándole a su utilidad un valor muy por encima del real (13, 14). Se ha mencionado que muchos países no cuentan con regulaciones sanitarias adecuadas y la venta libre de medicamentos antimicrobianos favorece el consumo de estos productos (15).

Se ha señalado que el desconocimiento de la epidemiología de la resistencia bacteriana local y regional no permite emitir recomendaciones terapéuticas empíricas en cada lugar y obliga a aplicar los datos de otros lugares, sin tener certeza del beneficio o conocimiento del abuso de antimicrobianos de espectro extendido. En algunos casos las decisiones se basan en documentos carentes de seriedad, como es el caso de publicaciones que señalan la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a vancomicina (16).

De esta forma han nacido programas internacionales como los proyectos Alexander, Sentry y Resist Net, entre los más serios, los cuales buscan información mas allá de fines comerciales (los proyectos Sentry y Resist Net se describen en otras secciones de esta publicación).

Una de las medidas que puede ayudar a solucionar lo anterior es la formación de redes de vigilancia de la resistencia bacteriana o la adaptación de las ya existentes para que tengan todos los elementos necesarios incluso la calidad que se requiere para garantizar a los clínicos la confianza en los datos (17, 18). Sin lugar a duda, la creación de redes de monitoreo de la resistencia bacteriana en países con recursos limitados, como la mayoría de los de América Latina, puede tener beneficios, siempre y cuando no se olviden ciertos elementos básicos en su creación (19).

Inicialmente, el control de calidad debe ser estricto en los centros que intervengan en los programas de vigilancia de la resistencia

bacteriana, ya que de lo contrario los datos obtenidos no servirán para generar consenso regional adecuado. Tampoco se podrán usar como base para emitir recomendaciones sobre el tratamiento empírico de enfermedades específicas ni para poner en práctica medidas de control (20).

Deberá existir un laboratorio de referencia donde se sometan a prueba los aislados clínicos problema, se coordine el programa de control de calidad inicialmente interno y posteriormente externo, se analicen los cambios en las tendencias de la resistencia bacteriana, se verifiquen los cambios en la sensibilidad y se dicten recomendaciones para corregir los problemas relacionados con el control de calidad (21).

El análisis de la información deberá ser realizado por expertos, en un inicio con los datos locales, con especial cuidado al diferenciar los gérmenes comunitarios y los hospitalarios. Posteriormente podrán incluirse los datos de otros centros de la región. El análisis de las tendencias es imprescindible para detectar los cambios en los patrones habituales de la resistencia y los brotes. Los datos regionales deben analizarse de manera cautelosa, considerando el número de cepas por centro, el grupo de enfermos por cada lugar participante y el uso de antimicrobianos en cada grupo de población.

Es importante notificar a los médicos los resultados del análisis; esto puede llevarse a cabo por medio de publicaciones periódicas (22), con el fin de que se puedan adecuar los tratamientos empíricos de uso corriente y, oportunamente, mejorar el uso de los fármacos antimicrobianos.

La información podría manejarse con un programa estadístico adecuado a las necesidades locales; no obstante, esta solución tiene el inconveniente de la falta de compatibilidad de la información con la de otros centros. Por otra parte, WHONET es un ejemplo de programa estadístico para estudiar la resistencia bacteriana, que permite analizar los datos epidemiológicos del enfermo y las características de sensibilidad del germen en estudio

(23–26). Ese programa permite realizar estudios estadísticos por centro o por región, ya que puede analizar en forma conjunta la información de más de un centro. Tiene la ventaja de ser compatible con varios programas de computación, lo cual disminuye el trabajo de captura de datos. Su uso es cada vez más frecuente en muchos países, lo que puede permitir el análisis por regiones en el mundo entero.

La vigilancia de la resistencia bacteriana es fundamental para proponer medidas sobre el uso racional de los antimicrobianos. La información local de centros con control de calidad adecuado debe utilizarse para crear programas de educación continua para quienes prescriben antimicrobianos y para definir políticas de control de infecciones. Con la información regional se pueden definir pautas de tratamiento empírico, modificar la disponibilidad de los fármacos y conocer el verdadero impacto de la resistencia bacteriana en la morbilidad y mortalidad.

En conclusión, las redes de estudio de la resistencia bacteriana son necesarias en los países desarrollados, pero más útiles todavía en las naciones en desarrollo, porque favorecen la uniformidad de los métodos para estudiar la sensibilidad antimicrobiana y permiten reconocer el problema de manera cuidadosa y veraz. Sin embargo, es necesario contar con un control de calidad en los centros participantes para que los resultados sean fidedignos y tengan un impacto verdadero en la disminución de los costos del consumo de antibióticos. En un futuro, también podrían contribuir a la disminución de las tasas de resistencia bacteriana a los antibióticos como se ha logrado en algunos centros hospitalarios (27) y en ciertas regiones del mundo (28).

## REFERENCIAS

1. American Society for Microbiology. Task force on antimicrobial resistance. Report. Washington, DC: ASM; 1994.
2. Levy SB. *The antibiotic paradox: how miracle drugs are destroying the miracle*. New York: Plenum; 1992.
3. Wierup M. Preventative methods replace antibiotic growth promoters: ten years experience from Sweden. *News letter of the alliance for the prudent use of antibiotics* 1998;16:2.
4. CNN News. Marzo 8, 1999.
5. Acar JF, Kaplan EL, O'Brien TF. Nature of the resistance problem. *Clin Inf Dis* 1997; 24:1.
6. Phillips I, Moelling RC. Bacterial resistance: Laboratory explanations and clinical consequences. *Clin Inf Dis* 1998;27:1.
7. Wise R, Hart T, Cars O, et al. The antimicrobial resistance. *BMJ* 1998; 317:764.
8. Smith R. Recommendations from Copenhagen. *BMJ* 1998; 317:764.
9. Harrison PF, Lederberg J. Antimicrobial resistance: issues and options. Washington; DC: National Academy Press; 1998.
10. Helmuth R, Prote D. How to modify conditions limiting resistance in bacteria in animals and other reservoirs. *Clin Inf Dis* 1997;24:S136.
11. Cruz JR. Conferencia Sistemas de Control de Calidad. Conferencia Panamericana sobre Resistencia Antimicrobiana en las Américas. Caraballeda, Venezuela, 1998.
12. Schwartz B, Bell DM, Hughes JM. Preventing the emergence of antimicrobial resistance. A call for action by clinicians, public health officials and patients. *JAMA* 1997;278(11):944–945.
13. *Ethical criteria for medical drug promotion*. Geneva: World Health Organization; 1998.
14. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparation. Thirty-fourth Report. Geneva: World Health Organization; 1997. (WHO Technical Report Series No. 863).
15. Fefer E. Conferencia "Política Regional, Regulaciones y Normas". Conferencia Panamericana sobre Resistencia Antimicrobiana en las Américas. Caraballeda, Venezuela, 1998.
16. Mena A, Reyes C, Terrés SA. Monitor Bacteriológico. *Comunicaciones Científicas Mexicanas* 1998:1–12.
17. Cohen ML. Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era. *Science* 1992; 257:1050.
18. Rahal K, Wong F, Schindler J, et al. Reports on surveillance of antimicrobial resistance in individual countries. *Clin Inf Dis* 1997;24:5.
19. O'Brien TF. The global epidemic nature of antimicrobial resistance and the need to monitor and manage it locally. *Clin Inf Dis* 1997;24:S52.
20. Murray PR. *Clinical Microbiology*. ASM; 1999.
21. Manual de calidad en guía para los laboratorios clínicos de América Latina. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 1994:213.
22. Sifuentes-Osornio J, Donís-Hernández J, Arredondo-García JL, et al. Informe sobre resistencia bacteriana. Estudio piloto de seis centros de México. *Rev Pan Infect* 1999;3:45.
23. Sahm DF, O'Brien TF. Detection and surveillance of antimicrobial resistance. *Trends Microbiol* 1994;2: 366.

24. Stelling JM, O'Brien T. Surveillance of Antimicrobial Resistance: The WHONET Program. *Clin Inf Dis* 1997;24:S157.
25. Guzmán-Blanco M, Carmona O, Silva H, et al. Vigilancia de la resistencia bacteriana a los antibióticos en Venezuela. *Gaceta Médica de Caracas* 1994;102:24.
26. O'Brien TF, Stelling JM. WHONET: An information system for monitoring antimicrobial resistance. *Emerging Infectious Diseases* 1995;1.
27. Ruiz-Palacios GM, Ponce de Leon S, Sifuentes-Osornio J, et al. Control of Emergency of Multiresistance Gram Negative Bacilli by Exclusive Use of Amikacin. *Am J Med* 1986;80:71.
28. Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erithomycin resistance in a group of streptococci in Finland. *NEJM* 1997;337:441.

# DETECCIÓN DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS CON LOS SISTEMAS VITEK Y VITEK 2 DE bioMÉRIEUX

Joanna T. Gerst<sup>1</sup>

---

*Este análisis tiene por objeto presentar los sistemas VITEK y VITEK 2 de bioMérieux, en vista de su utilidad para detectar los mecanismos específicos de resistencia de bacterias de importancia clínica. Se incluye una descripción de ambos sistemas y un análisis de algunos artículos publicados que evalúan estos métodos. Asimismo, se presentan dos ejemplos específicos de detección de la resistencia por medio de los sistemas VITEK, a saber: detección de  $\beta$ -lactamasas de espectro ampliado en aislamientos de Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae y de resistencia de enterococos a vancomicina. También se presentan dos ejemplos de la utilización del sistema VITEK 2: Staphylococcus aureus con resistencia intermedia a glucopéptidos y resistencia de neumococos a la penicilina. Además, se describe el Sistema Experto Avanzado de bioMérieux, que es un programa computarizado para facilitar la interpretación fenotípica de los resultados de las pruebas de susceptibilidad. Del análisis de las evaluaciones publicadas se puede concluir que ambos sistemas, VITEK y VITEK 2, sirven para detectar de manera exacta y reproducible la resistencia en los ejemplos descritos.*

*Es más, el Sistema Experto Avanzado permite hacer una validación adicional en línea, interpretar los resultados de las pruebas de susceptibilidad y contribuir a mejorar la comunicación entre el laboratorio y otros integrantes del equipo de atención de la salud.*

## INTRODUCCIÓN

La resistencia antimicrobiana es un problema grave, de alcance mundial y que va en aumento. En un informe del Grupo de Trabajo sobre Resistencia Antimicrobiana de la Sociedad Estadounidense de Microbiología (American Society for Microbiology, ASM) se señaló que los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los

Estados Unidos calculaba que el costo de tratar las infecciones por agentes resistentes a los antibióticos era de más de US\$ 4.000 millones al año. Existe una preocupación creciente sobre la posibilidad de que surjan microorganismos resistentes que no puedan tratarse eficazmente con las terapias antimicrobianas disponibles (1). La resistencia entre los microorganismos grampositivos, incluso *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a glucopéptidos, enterococos resistentes a la vancomicina y *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, indica

---

<sup>1</sup>bioMérieux, Inc., Hazelwood, Missouri, Estados Unidos de América.

que hay una tendencia alarmante hacia esa dirección (2). Esto es similar entre los agentes infecciosos gramnegativos, especialmente cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, que contienen  $\beta$ -lactamasas de espectro ampliado (BLEA). Estas enzimas crean resistencia a todas las cefalosporinas, penicilinas, combinaciones de inhibidores de  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamasa y monobactams. La selección de agentes patógenos resistentes entre pacientes internados por infecciones graves por lo general se ha asociado con el uso amplio de fármacos antimicrobianos (3).

La capacidad de detectar de manera exacta y fiable la resistencia de bacterias patógenas es un elemento indispensable del arsenal de tácticas necesario para revertir la tendencia de la resistencia a los antibióticos. C. Sanders propuso en 1991 un método un tanto revolucionario para determinar la susceptibilidad (4). Sugirió que, en vez de hacer pruebas de sensibilidad, se elaboraran pruebas específicas para medir la resistencia, y que estas deberían hacerse como parte de la rutina de los exámenes de laboratorio. Por otra parte, en 1998 Low y Scheld señalaron en una nota editorial en el *Journal of the American Medical Association* (5) la necesidad de contar con instrumentos apropiados para que los médicos puedan diagnosticar con mayor exactitud las afecciones que requieren antibióticos, con el fin de disminuir el uso incorrecto de dichos fármacos. Además, el Grupo de Trabajo sobre Resistencia Antimicrobiana de la ASM recomendó que, para limitar el uso excesivo de antibióticos de amplio espectro, era necesario contar con pruebas de diagnóstico apropiadas. Se indicó que en los casos que necesiten tratamiento, el uso de estas pruebas de diagnóstico llevaría a utilizar agentes antibióticos más específicos, con lo cual se podría reducir el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro.

En este artículo se analizan dos sistemas de bioMérieux, Inc., los denominados VITEK y VITEK 2. Se tratará el tema en cuanto a la capacidad de estos sistemas de detectar con exactitud la resistencia en cuatro situaciones:

producción de  $\beta$ -lactamasas de espectro ampliado en *K. pneumoniae* y *E. coli*; enterococos resistentes a vancomicina y *S. pneumoniae* resistente a penicilina y *S. aureus* con resistencia intermedia a glucopéptidos. También se presenta el Sistema Experto Avanzado de bioMérieux. Este es un programa de computación que trabaja conjuntamente con el sistema VITEK 2 para validar e interpretar los resultados de las pruebas de susceptibilidad, otorgando así los medios para determinar los mecanismos de resistencia presentes en un aislamiento; también da comentarios sobre su interpretación.

## EL SISTEMA VITEK

Este es un instrumento automatizado cuyo fin es identificar bacterias y levaduras y hacer pruebas de susceptibilidad de bacterias no fastidiosas. El sistema consiste en un lector-incubadora, estuches de pruebas desechables (llamados tarjetas), una unidad de relleno y sellado y una estación de trabajo.

El lector-incubadora constituye el componente analítico del equipo y contiene el sistema óptico que controla los cambios en la luz transmitida. VITEK mantiene una temperatura de incubación constante y coloca automáticamente en posición las tarjetas correspondientes a cada lectura. Las lecturas se hacen cada hora. A medida que se produce la información, los datos pasan a la estación de trabajo para su análisis y presentación al operador.

La unidad de relleno y sellado prepara las tarjetas para la incubación. Una vez que el microbiólogo estandariza el inóculo, los tubos se colocan en una bandeja con su tarjeta respectiva. El contacto entre tarjeta e inóculo se da a través de un tubo fino de transferencia. La bandeja con los tubos y las tarjetas se colocan en la cámara de relleno. Se aplica vacío a la bandeja y las tarjetas son simultáneamente inoculadas y rehidratadas. Después de la inoculación, el tubo de transferencia se separa y es sellado por una navaja caliente de la por-

ción selladora de la unidad. En esta etapa las tarjetas están listas para ser insertadas en el instrumento donde se observa el crecimiento y la actividad metabólica.

La computadora es una POWER PC con base RISC, con una estación de trabajo UNIX y constituye la unidad central de procesamiento del sistema. El sistema viene con programas computarizados para análisis y procesamiento de datos. También incluye una conexión interfase bidireccional para comunicar automáticamente los resultados al sistema de información del laboratorio y al registro del paciente. El Sistema Experto se encuentra disponible y sirve para hacer la validación de los resultados en línea e interpretar los fenotipos resistentes que se encuentren durante las pruebas.

La tarjeta, de diseño único, contiene 30 ó 45 pozitos en miniatura que a su vez contienen ya sea un sustrato químico para productos de identificación o varias concentraciones de antibióticos en productos de susceptibilidad. Las soluciones de sustratos apropiados se colocan en cada pozo y, una vez secas, las tarjetas se cubren con una película fina y transparente que las sella, pero que a su vez permite la transferencia apropiada de gases. La tarjeta es pequeña (85 mm por 55 mm) y compacta. Dadas sus características de sellado y diseño compacto, los riesgos de bioseguridad se reducen al mínimo; asimismo se reduce significativamente la cantidad de desechos a descontaminar antes del descarte.

El sistema VITEK permite hacer pruebas de identificación de diversas bacterias (bastones gramnegativos, cocos y bastoncillos grampositivos y bacterias fastidiosas y anaerobias) y levaduras; hay tarjetas específicamente diseñadas para proveer estos resultados de la identificación. Las pruebas de sensibilidad sirven para microorganismos grampositivos (estafilococos, enterococos y *S. agalactiae*) y bacilos gramnegativos (*Enterobacteriaceae* y bastones gramnegativos no fermentadores). Se dispone de 50 antibióticos para pruebas contra cocos grampositivos y 65 para los gramnegativos. Es más, se dispone de pruebas es-

pecíficas para detectar resistencia ( $\beta$ -lactamasa de espectro ampliado).

En los 20 años que han transcurrido desde su aparición, el sistema VITEK ha sido evaluado ampliamente (6-9). Más recientemente, Doern y colaboradores (10) llevaron a cabo un estudio multicéntrico para evaluar el sistema de pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos de VITEK. Utilizaron 11 agentes antimicrobianos contra bacterias de las familias *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas aeruginosa*. El estudio incluyó aislamientos clínicos recientes y un conjunto de cepas más complejas. La tasa total de error de categoría con VITEK y los aislamientos clínicos (11.902 comparaciones de microorganismos-agentes antimicrobianos) fue de 4,5%, de los cuales 1,7% eran errores muy graves, 0,9%, errores graves y 1,9%, errores leves. Los autores señalaron que la posibilidad de reproducir los resultados entre los laboratorios era excelente. En dos estudios recientes realizados en el Reino Unido (11, 12) se evaluó el sistema VITEK en cuanto a su utilidad y eficacia en relación con el costo en un laboratorio de hospital. Shetty et al. (12) encontraron que VITEK era valioso debido a la velocidad y exactitud con que da los resultados en el caso de agentes patógenos corrientes.

## Detección de resistencia con VITEK

### *Detección de $\beta$ -lactamasas de espectro ampliado en K. pneumoniae y E. coli*

En 1983, Knothe et al. (13) notificaron las primeras cepas de *Klesbiella* y *Serratia* productoras de  $\beta$ -lactamasas. Los aislamientos contenían plásmidos que codificaban la mutación de una enzima más antigua que hacía que la bacteria fuera resistente a cefotaxima. La incidencia de  $\beta$ -lactamasas de espectro ampliado ha aumentado rápidamente a partir de entonces. Muchos hospitales e instituciones de estancia larga han descrito epidemias, por lo general, debidas a la diseminación de una cepa endémica sometida a la presión selectiva por el uso extenso de cefalosporinas de amplio

espectro (14, 15). La prevalencia de BLEA probablemente sea más alta de lo que se ha notificado, dadas las dificultades para detectarlas que tienen los laboratorios clínicos (16). Las evaluaciones para determinar la capacidad de detectar  $\beta$ -lactamasas de espectro ampliado en cepas clínicas han mostrado que los métodos de concentración inhibitoria mínima (CIM) estándar o automatizados no tienen suficiente sensibilidad para detectar la presencia de una BLEA con valores de CIM elevados que no cruzaban el punto de corte de la resistencia (17). La situación es similar con las pruebas de discos de difusión para detectar resistencia a aztreonam, cefotaxima, ceftazidima y cefoxitina (18). El Comité Nacional de Estándares para los Laboratorios Clínicos (National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS) ha elaborado pautas para las pruebas de detección y confirmación de cepas productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro ampliado que se pueden incorporar a las prácticas de laboratorio (19). Si bien el protocolo de detección puede servir como indicador (20), el resultado presuntivo debe confirmarse por medio de una prueba que contenga ácido clavulánico.

La prueba de VITEK BLEA se elaboró con el fin de otorgar a los laboratorios una forma de monitoreo de la presencia de cepas productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro ampliado. Tiene como base la prueba de sinergia de doble disco creada por investigadores franceses (21), que demuestra el efecto inhibitorio que tiene el ácido clavulánico sobre las BLEA. Utiliza dos discos, uno que contiene una cefalosporina de tercera generación y otro con ácido clavulánico. Los discos se colocan a una distancia de 30 mm en un campo de bacterias. La aparición de una zona destacada de inhibición entre los discos indica la presencia de cepas productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro ampliado. La prueba VITEK BLEA consiste en cuatro pozos en un panel de susceptibilidad VITEK estándar, de los cuales dos contienen cefotaxima y otros dos, ceftazidima; uno de cada uno de los anteriores contiene ácido clavulánico y el otro no. La presencia de ce-

pas productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro ampliado está señalada por una reducción del crecimiento en cualquiera de los dos pozos que contienen ácido clavulánico, cuando se los compara con el crecimiento en los pozos que contienen solo antibiótico (22). En 1996, Sanders et al. (23) informaron de la capacidad de la prueba VITEK BLEA de detectar estas enzimas en *Enterobacteriaceae*, en comparación con el método de doble disco. Todas las fases del estudio mostraron que la prueba VITEK BLEA era comparable en cuanto a desempeño con la prueba de doble disco, si bien era mucho más fácil de realizar (Cuadro 1). Los autores llegaron a la conclusión de que VITEK BLEA es una prueba confiable para detectar  $\beta$ -lactamasas de espectro ampliado en *E. coli* y *K. pneumoniae*. En la Conferencia Interscience sobre Agentes Antimicrobianos y Quimioterapia que se llevara a cabo en 1998, Spargo et al. presentaron otra evaluación de VITEK BLEA (24). En ese estudio se sometieron a prueba con VITEK BLEA 32 cepas caracterizadas de *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* y *E. coli*, junto con 11 cepas negativas a  $\beta$ -lactamasas de espectro ampliado. La sensibilidad fue de 100% (32/32) y la especificidad de 91% (10/11). BioMérieux incluyó en este estudio otros 108 aislamientos clínicos seleccionados aleatoriamente. De estas cepas, 11 resultaron positivas y 10 de ellas se confirmaron con el método de doble disco. Otras 20 cepas no productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro ampliado que contenían enzimas TEM-1, TEM-2 y SHV-1 resultaron negativas a la prueba de VITEK BLEA, lo cual arroja una sensibilidad de 100% y una especificidad de 99%.

#### *Resistencia de enterococos a la vancomicina*

A mediados de la década de 1980 se notificó por primera vez la aparición de enterococos resistentes a la vancomicina y desde entonces el fenómeno se ha mantenido. Entre los hospitales que participaron en el Sistema Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial entre 1989 y 1997, el porcentaje notificado de enterococos resistentes aumen-

**CUADRO 1. Concordancia global de la prueba de VITEK de  $\beta$ -lactamasas de espectro ampliado y de la prueba de 2 discos con caracterización de  $\beta$ -lactamasas en cepas evaluadas en las fases 1 y 2**

Parámetro	Resultado según la prueba indicada en comparación con el resultado estándar	
	Prueba VITEK/BLEA	Prueba de 2 discos
Número de cepas con resultados estándares positivos y resultados positivos en la prueba	205	202
Número de cepas con resultados estándares negativos y resultados negativos en la prueba	159	157
Número de cepas con resultados estándares positivos y resultados negativos en la prueba	1	4
Número de cepas con resultados estándares negativos y resultados positivos en la prueba	–	1
Concordancia (%)	99,73	98,63
Sensibilidad (%)	99,51	98,06
Especificidad (%)	100	99,37

Fuente: Sanders et al. *J Clin Microbiol* 1996; 34:2997–3001.

tó de 0,4% a 23,3% en las unidades de cuidados intensivos (25). En ese informe, Martone destacó varios factores que contribuían a la diseminación del enterococo resistente a la vancomicina en hospitales de los Estados Unidos, entre los cuales señaló la calidad subóptima de la identificación del laboratorio clínico. Además del aumento de la incidencia, la resistencia a vancomicina ha tenido un efecto negativo en el desenlace clínico de los pacientes infectados con estas cepas de enterococos. Un estudio reciente de Stosor et al. (26), que tenía por objeto determinar el impacto clínico de la infección por enterococos resistentes a la vancomicina, mostró que los pacientes infectados por estos microorganismos tenían una estancia hospitalaria más prolongada que los pacientes infectados con enterococos susceptibles a la vancomicina (35,8 días en los primeros y 16,7 días en los últimos). Asimismo, los costos de un episodio de hospitalización de los pacientes del primer grupo eran US\$ 27.000 más altos que los de los pacientes con infecciones por enterococos susceptibles a la vancomicina (\$83.897 y \$56.707, respectivamente).

A medida que surgieron nuevos genotipos de enterococos resistentes a la vancomicina (27), se notificó que diversos métodos presentaban dificultades para detectar algunas cepas de estos microorganismos, especialmente las de fenotipo VanB (28, 29). La investigación de los factores que influyen en la capacidad de VITEK de detectar enterococos resistentes a la vancomicina de este fenotipo (30) llevó a reformular esta prueba del sistema VITEK. Horvat y colaboradores (31) compararon la prueba modificada de susceptibilidad a la vancomicina con el método de detección en agar. En el estudio se obtuvo una concordancia de 99% entre el método de VITEK y el estándar. En 1998, Endtz y colaboradores (32) también estudiaron la capacidad de VITEK para detectar enterococos resistentes a la vancomicina. En ese estudio, que se realizó en Holanda, se sometieron a prueba 145 cepas resistentes a la vancomicina (50 VanA, 15 VanB, 50 VanC1 y 30 VanC2) y 50 cepas susceptibles al mismo fármaco. La prueba de vancomicina de VITEK no presentó errores graves en comparación con los métodos estándares

y mostró así su capacidad de detectar la resistencia.

## EL SISTEMA VITEK 2

Este sistema microbiológico completamente automatizado integra en un solo instrumento la preparación de la muestra, incubación, interrogación óptica y estuche para la prueba. Una vez que el microbiólogo prepara y estandariza el inóculo, el sistema lleva a cabo todas las tareas necesarias para completar la identificación y las pruebas de susceptibilidad, a saber: dilución del inóculo, llenado del estuche de la prueba, sellado y transferencia al incubador, monitoreo de los cambios metabólicos, transferencia de los resultados a la estación de trabajo y descarte de los estuches de las pruebas (33).

El sistema óptico contiene transmisión de longitud de onda múltiple y óptica fluorescente. Cada pozo del sistema es examinado por escáner de 10 a 14 veces cada 15 minutos, lo cual permite hacer un análisis cinético preciso. Las tarjetas se incuban en un carrusel de temperatura controlada que lleva el estuche de la prueba a la cabeza de lectura en cada interrogación.

El sistema VITEK 2 trae una computadora PowerPC, con base en RISC, y una estación de trabajo UNIX. También incluye programas de análisis y manipulación de datos que se presentan al operador en un formato gráfico de interfase con el usuario. La interfase bidireccional permite que los resultados se transfieran automáticamente al sistema de información del laboratorio y al registro del paciente. El Sistema Experto Avanzado de bioMérieux es parte del sistema de pruebas de susceptibilidad y se presentará en más detalle.

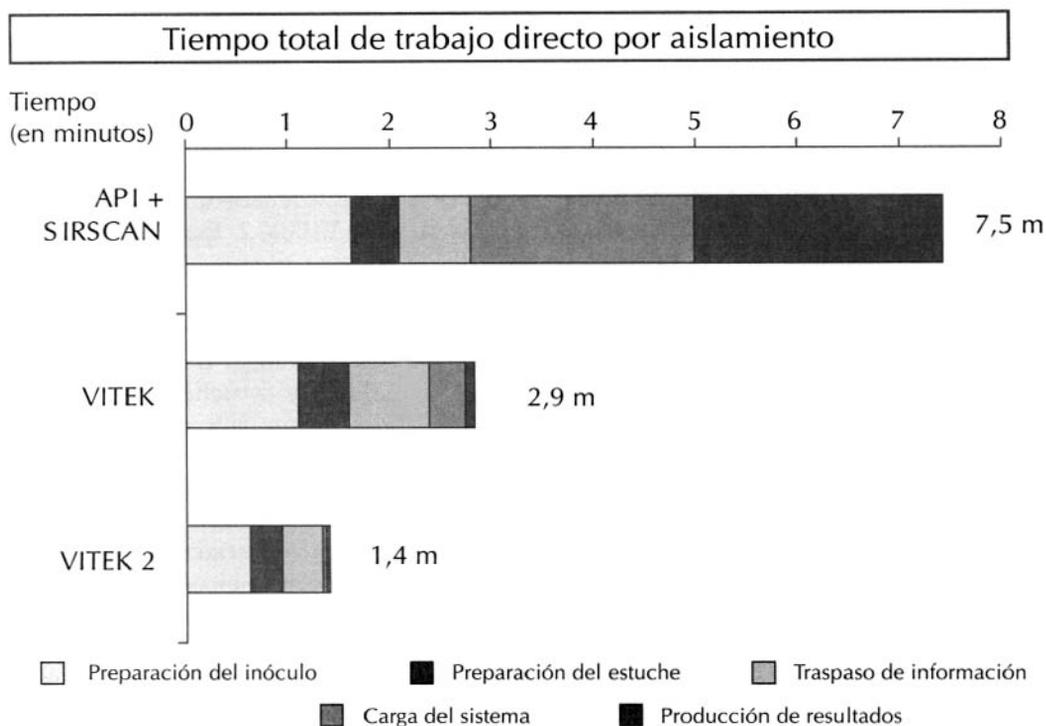
La interfase primaria con el sistema VITEK 2 se produce a través de un equipo pequeño, parecido a una computadora portátil llamada *Smart Carrier Station* (Estación Transportadora Inteligente). En ella, el usuario establece la conexión entre la identificación de la muestra

con la tarjeta específica de VITEK 2 que se someterá a la prueba. La información es provista por un código de barra o por digitación en un teclado y es archivada en la memoria que forma parte del cartucho de *Smart Carrier*. Este cartucho es comparable al portador de tubos de ensayo y sostiene los tubos y las tarjetas a medida que se procesan.

BioMérieux ha diseñado tarjetas exclusivas para el sistema VITEK 2. Estas contienen 64 pozos, son opacas y vienen ya empacadas de fábrica con un código de barra y tubo de transferencia insertado. Los productos de identificación utilizan tecnología fluorescente e incluyen actualmente estuches para bacilos gramnegativos, grampositivos y levaduras. Para las pruebas de susceptibilidad se utiliza la turbiedad como medida directa del crecimiento. Se dispone de 46 antibióticos para las pruebas de *Enterobacteriaceae* y bastones gramnegativos no fermentadores, 32 para estafilococos, enterococos y estreptococos (excepto *Streptococcus pneumoniae*) y 12 para *S. pneumoniae*. También se incluye una prueba de  $\beta$ -lactamasa con base en nitrocefina para *Staphylococcus* y *Enterococcus*.

Dadas sus características de rapidez para informar sobre las pruebas de identificación, procesamiento automático y flujo de trabajo óptimo, el sistema VITEK 2 ha mostrado que puede ahorrar tiempo en comparación con otros métodos. En 1997, Auckenthaler trató este tema en el Congreso Europeo sobre Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (8.º Congreso de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, Lausana, Suiza, 1997). En su evaluación preliminar del sistema, este autor informó que la obtención de un resultado por medio de VITEK 2 tomaba 1,4 minutos de trabajo directo, en comparación con 7,5 minutos por aislamiento que tomaban los métodos convencionales (Figura 1). Asimismo, llegó a la conclusión de que el sistema era un adelanto significativo para la automatización de la bacteriología. Funke y colaboradores (34), que también evaluaron el sistema VITEK 2 con respecto a su capacidad de identificar bastones gramnegativos de im-

**FIGURA 1. Comparación entre el tiempo de trabajo directo necesario con VITEK 2, VITEK y los métodos manuales**



Fuente: Auckenthaler R. Integrating Automation in a Microbiology Lab. ECCMID, Lausana, 1997.

portancia médica, encontraron que el sistema era prometedor; también lo calificaron como un instrumento nuevo, altamente automatizado para la identificación rápida de bacilos gramnegativos. Varios grupos han evaluado aspectos específicos de las pruebas de susceptibilidad de VITEK 2 (35–38) y han concluido que se trata de un sistema fiable, reproducible y exacto (Cuadro 2).

### Detección de resistencia con VITEK 2

#### *Resistencia a la penicilina y Streptococcus pneumoniae*

La resistencia del neumococo a la penicilina constituye una amenaza grave a la salud pública en todo el mundo. En el último decenio, la incidencia de resistencia ha aumenta-

do considerablemente. En los Estados Unidos, la prevalencia de neumococos cuya susceptibilidad a la penicilina se encuentra disminuida varía de 2% a 53% (39). Algunas de estas cepas son también multirresistentes y, por lo tanto, cada vez más difíciles de tratar (40). NCCLS se ha dispuesto a aclarar sus recomendaciones con respecto a las pruebas de CIM de los aislamientos de neumococos (41). Las cepas no susceptibles por el método de oxacilina deben someterse a pruebas de CIM para penicilina, una cefalosporina de amplio espectro, cloranfenicol y vancomicina. Hasta hace poco tiempo, no se disponía de un método rápido y automatizado para realizar estas pruebas.

El sistema VITEK 2 es un método rápido y automatizado para determinar la CIM de los agentes antimicrobianos apropiados para tra-

**CUADRO 2. Resultados de aislamientos clínicos y estudios de reproducibilidad con VITEK 2 con diversos antibióticos**

Antibiótico	Aislamientos clínicos Concordancia esencial (%)	Reproducibilidad +/- 1 resultados de tarjetas de dilución solamente (%)
Amikacina	179/185 (96,8)	98,2
Amoxicilina/ácido clavulánico	175/186 (94,1)	96,3
Ampicilina	188/196 (95,9)	98,8
Ampicilina/sulbactam	181/190 (95,3)	98,8
Aztreonam	181/197 (91,9)	97,0
Cefepime	190/199 (95,5)	92,8
Cefixime	186/198 (93,9)	95,2
Cefotetan	184/190 (96,8)	98,8
Gentamicina	183/185 (98,9)	98,8
Imipenem	188/198 (94,9)	93,4
Mezlocillin	173/197 (87,8)	91,6
Ácido nalidóxico	190/201 (94,5)	98,2
Netilmicina	180/185 (97,3)	96,4
Norfloxacin	190/201 (94,5)	96,4
Piperacilina	179/197 (90,9)	91,0
Tobramicina	183/185 (98,9)	98,8
Trimethoprima/sulfamethoxazole	191/196 (97,4)	98,2

Fuente: Modificado de: Moland, Thomson, Sanders. ICAAC Toronto, 1997; D48.

tar las infecciones por neumococos. Ruesing y colaboradores mostraron la capacidad del sistema para detectar la resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina (42). Estos autores evaluaron 226 cepas, que cubrían un amplio recorrido de valores de CIM, y mostraron que había 100% de concordancia esencial; no surgieron errores graves ni muy graves. Además, utilizaron 52 cepas de referencia provistas por los CDC y, nuevamente, no surgieron errores graves ni muy graves; solo cuatro errores leves. Por último se detectó resistencia reproducible a la penicilina de 99,3%. En un estudio multicéntrico realizado por Jorgensen et al. se examinaron las pruebas de susceptibilidad de VITEK 2 para *S. pneumoniae* (43). De los 407 aislamientos clínicos que se sometieron a prueba con penicilina, ninguno presentó errores graves ni muy graves. Las cepas difíciles provistas por los CDC y descritas anteriormente por Ruesing y colaboradores (42) también se sometieron a prueba en los tres sitios del estudio multicéntrico. En las 162 pruebas solo hubo un error grave; no hubo errores muy graves. Los autores llegaron a la conclusión de que las CIM determinadas por el sistema VITEK 2 se comparaban favorablemente con las CIM de referencia; asimismo, señalaron que las pruebas

eran sencillas y daban resultados en un plazo promedio de 8,4 horas.

### Detección de *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a glucopéptidos (SAIG)

En 1996 se notificó en el Japón el primer caso de una cepa de *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina (44). En julio del año siguiente, se notificó una cepa de SAIG resistente obtenida de un paciente con peritonitis en el estado de Michigan (45) y luego otro informe en agosto en el estado de Nueva Jersey (46). Estas cepas fueron caracterizadas por Tenover et al. (47), quien encontró que ninguna de ellas tenía genes resistentes a la vancomicina. Moellering (48) trató este tema y reiteró la preocupación de que los genes resistentes a la vancomicina encontrados en enterococos podrían transferirse a los estafilococos o neumococos. Los CDC elaboraron pautas para la prevención y el control de SAIG (49). En esas recomendaciones se dio prioridad máxima a la necesidad de contar con pruebas de laboratorio exactas.

Leahart et al. (50) usaron el sistema VITEK 2 para someter a prueba dos aislados de

*Staphylococcus aureus* provistos por los CDC. Se sabía que estas cepas habían mostrado CIM de 8 para vancomicina. Luego de múltiples pruebas, las cepas mostraron valores de CIM de 8-16, intermedias según los puntos de corte de NCCLS (Cuadro 3). Estos resultados indican que las cepas de *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a glucopéptidos deberían ser detectadas por VITEK 2.

### EL SISTEMA EXPERTO AVANZADO (SEA) DE bioMÉRIEUX

El uso de sistemas expertos como anexos a las pruebas de susceptibilidad fue discutido por Leclercq (presentación al 8.º Congreso de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, Lausana, Suiza, 1997). Este autor señaló que la utilización de sistemas expertos ha pasado a ser una práctica aceptada, especialmente debido a que hacen hincapié en la detección de los mecanismos de resistencia que no se expresan u observan en su totalidad. La mayoría de los sistemas expertos funcionan con base en reglas, por lo cual requieren una selección cuidadosa de los antibióticos marcadores que se someterán a las pruebas y que se usen resultados interpretados, que pueden variar de un país a otro.

El sistema experto avanzado es un método diferente. Utiliza una matriz con la descripción de los fenotipos con base en los recorridos de las CIM para los antibióticos que pueden asociarse con cada fenotipo. Así, el sistema ofrece una base de información aceptada universalmente (el valor de CIM) y utiliza una estrategia de comparación de patrones que compara el fenotipo observado con las des-

cripciones en la base de conocimientos. La base de conocimientos del SEA se construye con datos obtenidos de las publicaciones científicas, complementados por datos internos. Contiene 2.147 patrones especies/mecanismos de resistencia y más de 17.000 distribuciones de CIM (51).

El sistema sigue un proceso en tres etapas: validación biológica, interpretación terapéutica y comentarios sobre los resultados. En la primera fase o validación, el SEA compara las CIM observadas en los resultados de susceptibilidad de VITEK 2 y la identificación del aislamiento con la matriz de mecanismos de resistencia de la base de conocimientos. Si el sistema detecta una discrepancia menor entre la observación y el resultado esperado que mejor se adapta, propone otra identificación o una modificación del resultado de susceptibilidad (Figura 2). Podrían surgir algunos casos en que la resistencia no se exprese por completo y resulte en un tratamiento mal indicado cuando los resultados no se interpreten más allá del punto de corte de la categoría. Esto sucede en el caso de estafilococos resistentes a la oxacilina. Aunque otros antibióticos  $\beta$ -lactámicos pueden ser susceptibles a las pruebas, deben interpretarse como resistentes, dado que como terapia serían ineficaces. Este es el segundo paso del sistema experto avanzado. El SEA también tiene la capacidad de deducir resultados para los antibióticos que no se sometieron a prueba con base en las distribuciones de sus CIM y los mecanismos de resistencia que se reconocieron en la etapa de validación biológica. Por último, el SEA tiene la capacidad de agregar comentarios a los resultados de susceptibilidad para facilitar la comunicación entre el laboratorio y los médicos

**CUADRO 3. Resultados de VITEK 2 con cepas de *Staphylococcus aureus* intermedios a glucopéptidos**

Cepas de <i>Staphylococcus aureus</i>	CIM de vancomicina ( $\mu\text{g/mL}$ )	Teicoplanin MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )
CDC HIP-5827	8, 16, 8	4, 4, 4
CDC HIP-5836	16, 16, 8	8, 8, 16

Fuente: Leahart, Fitzsimmons, Peyret. ASM Atlanta, 1998.

**FIGURA 2. Informe de laboratorio producido por VITEK 2 con las recomendaciones del Sistema Experto Avanzado de bioMérieux**

Vitek 2 Laboratory Results

File View Test Help

Test 4 of 20

AST-N002 JS5-1 Enterobacter cloacae

Antibiotic	Vitek 2	Expert	Final
Ampicillin	● <=2 S	● >=32 R	
Amoxicillin/Clavulanic Acid	● <=2 S	● <=2 S	
+ Ampicillin/Sulbactam			R
Ticarcillin	● <=8 S	● <=8 S	
Piperacillin	● <=4 S	● <=4 S	
+ Piperacillin/Tazobactam		●	S
Cefalotin	● >=64 R	● >=64 R	
+ Cefazolin		●	R
Cefoxitin	● >=64 R	● >=64 R	
Cefixime	● <=0.25 S	● <=0.25 S	
Cefotaxime	● <=1 S	● <=1 S	
Ceftazidime	● <=1 S	● <=1 S	
+ Ceftriaxone		●	S
Cefepime	● <=1 S	● <=1 S	
+ Cefpirome		●	S
Imipenem	● <=0.5 S	● <=0.5 S	
+ Meropenem		●	S
Gentamicin	● <=1 S	● <=1 S	
Tobramycin	● <=1 S	● <=1 S	

Expert findings: Susceptibility results inconsistent with the organism identification.  
 Expert advice: Susceptibility results or organism identification should be corrected (see proposed changes).  
 Expert notice: There are therapeutic comments (see proposition).

u otro personal. El sistema puede adaptarse a las recomendaciones de comités de consenso locales (por ejemplo, NCCLS) y modificarse a la medida para hacer interpretaciones y comentarios que se ajusten a las necesidades de cada institución.

## CONCLUSIÓN

Del análisis de la bibliografía se desprende que tanto VITEK como VITEK2 proporcionan un medio para detectar resistencia en los ejemplos mencionados de manera exacta y reproducible. Es más, el Sistema Experto Avanzado ofrece también la posibilidad de validar e interpretar en línea los resultados de las prue-

bas de susceptibilidad y mejorar la comunicación entre el laboratorio y otros miembros del equipo de atención de la salud.

## REFERENCIAS

1. Public and Scientific Affairs Board. Report of the ASM task force on antibiotic resistance. Supplement to *Antimicrob Agents Chemother* 1995; American Society for Microbiology, Washington, DC.
2. Stephenson J. Antibiotic resistant bacteria (Medical News and Perspectives). *JAMA* 1997; 278:2049-2050.
3. Jones RN. Impact of changing pathogens and antimicrobial susceptibility patterns in the treatment of serious infections in hospitalized patients. *Am J Med* 1996; 100(6A):3S-12S.
4. Sanders CC. A problem with antimicrobial susceptibility tests. *ASM News* 1991; 57:187-190.
5. Low DL, Scheld WM. Strategies for stemming the tide of antimicrobial resistance (editorial). *JAMA* 1998; 279: 394-395.

6. Nicholson DP, Koepke JA. The Automicrobic System for urines. *J Clin Microbiol* 1979; 10:823–833.
7. Davis JR, Stager CE, Wende RD, Qadri SM. Clinical laboratory evaluation of the Automicrobic System *Enterobacteriaceae* biochemical card. *J Clin Microbiol* 1981; 14:370–375.
8. Hamoudi AC, Lin S. Cost analysis of the Automicrobic System urine identification card. *J Clin Microbiol* 1981; 14:411–414.
9. Jorgensen JH, Johnson JE, Alexander GA, Paxson R, Alderson GL. Comparison of automated and rapid manual methods for the same-day identification of *Enterobacteriaceae*. *Am J Clin Pathol* 1983; 79:683–687.
10. Doern GV, Brueggemann AB, Perla R, Daly J, Halkias D, Jones RN, Saubolle MA. Multicenter laboratory evaluation of the bioMérieux Vitek antimicrobial susceptibility testing system with 11 antimicrobial agents versus members of the family *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol* 1997; 35:2115–2119.
11. Downes A, Thornhill C, Mallard RH. An evaluation of Vitek—an automated system for bacterial identification and susceptibility testing. *Commun Dis Public Health* 1998; 1:206–207.
12. Shetty N, Hill G, Ridgway GL. The Vitek analyzer for routine bacterial identification and susceptibility testing: protocols, problems, and pitfalls. *J Clin Pathol* 1998; 51:316–323.
13. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, ceftioxin, cefamandole, and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 1983; 6:315–317.
14. Wiener J, Quinn JP, Bradford P, Goering RV, Nathan C, Bush K, et al. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *JAMA* 1999; 281:517–523.
15. Medeiros AA. Evolution and dissemination of  $\beta$ -lactamases accelerated by generations of  $\beta$ -lactam antibiotics. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (suppl):519–545.
16. Sader HS, Pfaller MA, Jones RN. Prevalence of important pathogens and the antimicrobial activity of parenteral drugs at numerous medical centers in the United States. II. Study of the intra- and inter-laboratory dissemination of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1994; 20:203–208.
17. Katsanis GP, Spargo J, Ferraro MJ, Sutton L, Jacoby GA. Detection of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *J Clin Microbiol* 1994; 31:691–696.
18. Jacoby GA, Han P. Detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 1996; 34:908–911.
19. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Ninth Informational Supplement. Approved standard M100-S9. 1999; 19(1).
20. Moland ES, Sanders CC, Thomson KS. Can results obtained with commercially available MicroScan microdilution panels serve as an indicator of  $\beta$ -lactamase production among *Escherichia coli* and *Klebsiella* isolates with hidden resistance to expanded spectrum cephalosporins and aztreonam? *J Clin Microbiol* 1998; 36:2575–2579.
21. Jarlier V, Nicolas M-H, Fournier G, Philippon A. Extended broad-spectrum  $\beta$ -lactamases conferring transferable resistance to newer  $\beta$ -lactam agents in *Enterobacteriaceae*: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis* 1988; 10:867–878.
22. bioMérieux, Inc. Gram negative susceptibility (technical bulletin). 1998; bioMérieux, Inc.; St. Louis: bioMérieux, Inc. 1998.
23. Sanders CC, Barry AL, Washington JA, Shubert C, Molan ES, Traczewski MM, et al. Detection of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing members of the family *Enterobacteriaceae* with the Vitek ESBL test. *J Clin Microbiol* 1996; 34:2997–3001.
24. Spargo J, Ferraro MJ, Fitzsimmons S, Knefel R, Jacoby G. Enhanced detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases by the Vitek ESBL Test. In: Abstracts of the 38<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego: American Society for Microbiology; 1998:D045.
25. Martone WJ. Spread of vancomycin-resistant enterococci: why did it happen in the United States? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19:539–545.
26. Stosor V, Peterson LR, Postelnick M, Noskin GA. *Enterococcus faecium* bacteremia: does vancomycin resistance make a difference? *Arch Intern Med* 1998; 158:522–527.
27. Sahn DR, Kissinger J, Gilmore MS, Murray PR, Mulder R, Solliday J, et al. In vitro susceptibility studies of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:1588–1591.
28. Swenson JM, Ferraro MJ, Sahn DF, Charache P. The National Committee for Clinical Laboratory Standards Working Group on Enterococci, Tenover FC. New vancomycin disk diffusion breakpoints for enterococci. *J Clin Microbiol* 1992; 30:2525–2528.
29. Tenover FC, Tokars J, Swenson J, Paul S, Spitalny K, Jarvis W. Ability of clinical laboratories to detect antimicrobial agent-resistant enterococci. *J Clin Microbiol* 1993; 31:1695–1699.
30. Jett B, Free L, Sahn, DF. Factors influencing the Vitek grampositive susceptibility system's detection of *vanB*-encoded vancomycin resistance among enterococci. *J Clin Microbiol* 1996; 34:701–706.
31. Horvat RT, Potter LM, Bartholomew WR. Clonal dissemination of vancomycin-resistant enterococci and comparison of susceptibility testing methods. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 30:235–241.
32. Endtz HP, Van Den Braak N, Van Belkum A, Goessens WH, Stroebel AB, et al. Comparison of eight methods

- to detect vancomycin resistance in enterococci. *J Clin Microbiol* 1998; 36:592-594.
33. Gayral JP, Robinson R, Sandstedt D. A new integrated system for microbiological testing. In: *Abstracts of the 8th European Congress on Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Lausanne: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 1997: P254.
  34. Funke G, Monnet D, deBerardis C, von Graevenity A, Freney J. Evaluation of the VITEK 2 System for rapid identification of medically relevant gram-negative rods. *J Clin Microbiol* 1998; 36:1948-1952.
  35. Traczewski MM, Barry AL, Brown SD, Hinder JA, Bruckner DA, Sahn DF. The VITEK 2 rapid susceptibility test system was evaluated for testing *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* sp. against cephalosporins. In: *Abstracts of the 98<sup>th</sup> American Society of Microbiology*. Atlanta: American Society of Microbiology; 1998.
  36. Moland ES, Thomson KS, Sanders CC. VITEK 2: A new rapid susceptibility test system. In: *Abstracts of the 37<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Toronto: American Society of Microbiology, 1997:D48.
  37. Jarlier V, Dib S, Nguyen J, Philippon A. New integrated system (VITEK 2) for antibiotic susceptibility testing. In: *Abstracts of the 37<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Toronto: American Society of Microbiology, 1997:D50.
  38. Fremaux A, Sissia G, Geslin P, Zindel J. Evaluation of a new system VITEK 2 for susceptibility testing of *Streptococcus pneumoniae*. In: *Abstracts of the 37<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Toronto: American Society of Microbiology, 1997:D49.
  39. Heffernan R, Henning K, Labowitz A, Hjelte A, Layton M. Laboratory survey of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in New York City, 1993-1995 (Dispatches). *Emerging Infectious Diseases* 1998; 4:113-116.
  40. Pallares R, Viladrich PF, Linares J, Cabellos C, Gudiol F. Impact of antibiotic resistance on chemotherapy for pneumococcal infections. *Microb Drug Resist* 1998;4:339-347.
  41. The Drug Resistant *Streptococcus pneumoniae* Working Group. Defining the public health impact of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: report of a working group. *MMWR* 1996;45:1-14.
  42. Ruesing R, Ghanem M, Gerst J. Susceptibility testing of *Streptococcus pneumoniae* on an automated system. In: *Abstracts of the 8th European Congress on Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Lausanne: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 1997:P655.
  43. Jorgensen JH, Barry AL, Traczewski MM, Sahn DF, McElmeel ML, Crawford SA. Rapid automated antimicrobial susceptibility testing of *Streptococcus pneumoniae* by use of the bioMérieux VITEK 2. In: *Abstracts of the 98<sup>th</sup> American Society for Microbiology*. Atlanta: American Society of Microbiology; 1998.
  44. Centers for Disease Control and Prevention. Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin—Japan, 1996. *MMWR* 1997;46:624-626.
  45. Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin—United States, 1997. *MMWR* 1997; 46:765-766.
  46. Centers for Disease Control and Prevention. Update: *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin—United States, 1997. *MMWR* 1997; 46:813-815.
  47. Tenover FC, Lancaster MV, Hill BC, Steward CD, Stocker SA, Hancock GA, et al. Characterization of staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin and other glycopeptides. *J Clin Microbiol* 1998; 36:1020-1027.
  48. Moellering RC. The specter of glycopeptide resistance: current trends and future considerations. *Am J Med* 1998; 104:3S-6S.
  49. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidelines for prevention and control of staphylococcal infection associated with reduced susceptibility to vancomycin. *MMWR* 1997; 46:626-635.
  50. Leahart DJ, Fitzsimmons SR, Peyret M. Growth and detection of glycopeptide intermediate *Staphylococcus aureus* in VITEK and VITEK 2 Systems. In: *Abstracts of the 98<sup>th</sup> American Society of Microbiology*. Atlanta: American Society of Microbiology; 1998.
  51. Boeufgras JM, Lazzarini A, Peyret M, Zindel J. The Advanced Expert System. A new approach to antimicrobial susceptibility testing interpretation. In: *Abstracts of the 8th European Congress on Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Lausanne: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 1997:P299.

# SENSIBILIDAD DE *SALMONELLA*, *SHIGELLA* Y *VIBRIO CHOLERA*E A LOS ANTIMICROBIANOS EN LAS AMÉRICAS 1940–1997

Zaida Yadón<sup>1</sup> y Gabriel Schmunis<sup>1</sup>

---

*La resistencia antimicrobiana en general es actualmente un problema importante de salud pública. En particular, la resistencia de cepas de Salmonella, Shigella y Vibrio cholerae afecta no solo la salud pública humana, sino también la industria alimentaria. A fin de conocer mejor los perfiles de resistencia antimicrobiana de estos microorganismos en la Región de las Américas, se revisaron más de 80 artículos sobre el tema publicados entre 1961 y 2000. Los resultados de ese análisis muestran una tendencia creciente de la resistencia de esos agentes infecciosos a los fármacos antimicrobianos incluidos en esta revisión: ampicilina, ciprofloxacino, cloranfenicol, tetraciclina y trimetoprima-sulfametoxazol. A pesar de que la información obtenida de los trabajos revisados es parcial y fragmentada y no permite evaluar tendencias ni conocer los patrones de resistencia por país y menos aún por áreas geográficas más pequeñas, su importancia no puede ser desdeñada desde el punto de vista clínico, epidemiológico y socioeconómico. Los hallazgos de los estudios analizados resaltan que en la mayoría de los países, a más de 40 años de la aparición de esta resistencia, el monitoreo o vigilancia de la misma, o no se realiza o se refiere a un número de muestras que limita su utilidad.*

## INTRODUCCIÓN

La diarrea infecciosa aguda es una causa común y significativa de morbilidad y mortalidad, en particular en los países en desarrollo. Debido a la falta de laboratorio, la mayoría de las veces se da tratamiento empírico para esas in-

fecciones que por lo general consiste en administrar antibióticos. En las últimas cuatro décadas se ha observado la aparición e incremento de la resistencia antimicrobiana, con el aumento consecuente de la morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas. La resistencia de microorganismos como *Salmonella* y *Shigella* a los antimicrobianos no es un fenómeno nuevo. Estudios realizados en los Estados Unidos de América muestran la aparición de aislamientos de *Salmonella* y *Shigella* resistentes a tetraciclina y cloranfenicol a fines del

---

<sup>1</sup> Programa de Enfermedades Transmisibles, División de Prevención y Control de Enfermedades, Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C., Estados Unidos de América.

decenio de 1940, fenómeno que también se manifestó en otros países de la Región.

En 1991 tuvo lugar en Perú una epidemia de cólera que rápidamente se propagó a otros países de América del Sur y América Central y tras la cual empezaron a detectarse por primera vez cepas de *Vibrio cholerae* resistentes a los antibióticos.

El objetivo de esta revisión bibliográfica fue analizar por primera vez el patrón de resistencia de *Salmonella*, *Shigella* y *Vibrio cholerae* a los antimicrobianos a lo largo del tiempo y en su distribución geográfica. Se seleccionaron estos agentes enteropatógenos por su importancia en relación con la salud pública y su repercusión en la economía de los países, fundamentalmente por la forma en que afecta la industria alimentaria y del turismo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se identificaron los artículos referidos a la resistencia de *Salmonella*, *Shigella* y *Vibrio cholerae* en países de la Región de las Américas desde fines de la década del 1940 hasta el presente mediante una búsqueda en las bases de datos MEDLINE y LILACS, complementada por las referencias bibliográficas citadas en esos artículos y en otros relacionados con el tema.

En la búsqueda bibliográfica se identificaron 120 artículos publicados. La distribución por país fue como sigue: Argentina, 11; Bolivia, 1; Brasil, 22; Chile, 10; Colombia, 1; Ecuador, 2; Estados Unidos, 35; Guatemala, 3; Honduras, 1; Jamaica, 3; México, 16; Nicaragua, 1; Perú, 1 y Venezuela, 3.

Algunos de los artículos revisados fueron excluidos debido a la falta de mención del período de estudio o de la técnica de laboratorio utilizada para determinar la susceptibilidad de los gérmenes a los antibióticos. En la mayoría de los trabajos revisados, la sensibilidad a los antimicrobianos se estudió con el método de difusión en agar y, en mucho menor medida, con el método de dilución. Los antibióticos evaluados variaron según el mi-

croorganismo, el período y el lugar del estudio. Para simplificar la exposición de los datos, nos hemos centrado en la resistencia de aislamientos de *Salmonella*, *Shigella* y *V. cholerae* a ampicilina, ciprofloxacino, cloranfenicol, tetraciclina y trimetoprima-sulfametoxazol, aunque ocasionalmente se mencionan otros antibióticos.

Los cuadros 1 y 2 presentan información sobre la resistencia de aislamientos de *Salmonella* y *Shigella* en aquellos estudios cuyo tamaño de muestra fue de 30 o más cepas. Sin embargo, en la descripción de los resultados se hace referencia también a los trabajos que contienen datos sobre un número menor de cepas. El número de aislados que figura en los cuadros representa la suma de los aislados estudiados en todos los artículos revisados para el período de estudio en cuestión, en el caso de que haya habido dos o más estudios. El recorrido incluye el porcentaje mínimo y máximo publicado en los artículos referidos para ese período.

## RESULTADOS

Los resultados se presentan por microorganismo y según fármaco.

### *Salmonella*

La frecuencia de cepas de *Salmonella* resistentes fue muy variable según el fármaco antimicrobiano, la zona geográfica y el período de estudio analizado (Cuadro 1).

### *Tetraciclina*

En los Estados Unidos, la frecuencia de cepas de *Salmonella* resistentes a tetraciclina aumentó progresivamente de 0% en 1948 a 9,7% en el período de 1959 a 1960 (1) a 31% en 1975 (2). De 1975 a 1997, se registraron cifras muy variables (entre 8% y 55%), pero la tendencia general fue al aumento (2-8). Al considerar separadamente las cepas de *S. typhimurium* y las demás especies del género *Salmonella*, se

CUADRO 1. Porcentaje de resistencia de cepas de *Salmonella*, según antibiótico y período, por país, 1940 a 1997

País	Período (Referencia bibliográfica)	Microorganismo	ANTIBIÓTICO											
			Ampicilina		Cloranfenicol		Tetraciclina		Trimetoprima/ sulfametoxazol		Ciprofloxacino		Trovafloracino	
			Tamaño muestra	Porcentaje resistente	Tamaño muestra	Porcentaje resistente	Tamaño muestra	Porcentaje resistente	Tamaño muestra	Porcentaje resistente	Tamaño muestra	Porcentaje resistente	Tamaño muestra	Porcentaje resistente
Argentina														
	1968–1971 (24)	<i>S. typhimurium</i>	...	...	68	100	...	...	68	24	...	...	...	...
	1990–1991 (23, 37)	<i>Salmonella</i>	173	100	173	5,3	...	...	...	...	...	...	...	
		<i>S. typhimurium</i>	64	92,1	64	88,9	...	...	128	24–100	...	...	...	
		<i>Salmonella</i> , otra	...	...	...	...	...	109	45,4	...	...	...	...	
	1995–1998 (38–39)	<i>Salmonella</i>	667	14–57	667	2–4	...	...	667	10–33	215	0–2	616	–
Brasil														
	1978–1983 (16)	<i>Salmonella</i>	291	77	291	74,2	...	...	291	69,8	...	...	...	...
	1987–1992 (17)	<i>Salmonella</i>	116	73,2	116	62,9	...	...	116	50	...	...	...	...
Chile														
	1972–1974 (32)	<i>S. typhimurium</i>	34	97	34	67,6	34	97	...	...	...	...	...	...
	1975–1983 (30–31)	<i>S. typhi</i>	2.594	0,03	2.594	0,23	2.594	0,23	...	...	...	...	...	...
	1996–1996 (34)	<i>Salmonella</i>	471	0,2	471	0,6	...	...	471	0,85	...	...	...	...
Colombia														
	1997 (57)	<i>Salmonella</i>	92	6–76	92	0–9	...	...	92	6–76	471	–	...	...
Estados Unidos														
	1948 (7)	<i>S. typhimurium</i>	...	...	100	–	100	–	...	...	...	...	...	...
	1956–1957 (7)	<i>S. typhimurium</i>	...	...	100	–	100	5	...	...	...	...	...	...
	1959–1960 (7)	<i>S. typhimurium</i>	...	...	158	1,9	158	13,9	...	...	...	...	...	...
		<i>Salmonella</i> , otra	...	...	150	–	150	5,3	...	...	...	...	...	...

1962-1966 (18, 84-85)	<i>S. typhimurium</i>	188	20	401	0-2	401	9,8-38	...	...	...	...	...	...
	<i>Salmonella</i> , otra	28	-	144	-	144	0-11	...	...	...	...	...	...
1967-1969 (9-10)	<i>Salmonella</i>	692	8-13,5	692	-	692	2,6-12,5	...	...	...	...	...	...
	<i>S. typhimurium</i>	230	16,5-25,5	230	-	230	4,4-31,4	...	...	...	...	...	...
1970-1980 (2-3, 5, 9-13)	<i>Salmonella</i>	13.083	3,5-24	11.298	0-7	14.343	8,6-31	10.748	0-7	...	...	...	...
	<i>S. typhimurium</i>	1.441	4,3-42,8	1.441	0-2,9	1.441	21-46,2	263	0-1,2	...	...	...	...
1981-1990 (2, 7, 20)	<i>Salmonella</i>	11.332	9-24	11.332	2-6	11.332	8-24	11.332	0,6-3	200	-	...	...
1994-1995 (21)	<i>Salmonella</i>	...	...	...	...	...	...	...	...	4.008	0,02	...	...
1997 (8)	<i>Salmonella</i>	1.301	181,5	1.301	10,1	1.301	21,8	1.301	1,8	...	...	...	...
Jamaica													
1964-1965 (35)	<i>S. typhi</i>	44	4,5	44	...	44	2,3	44	-	...	...	...	...
	<i>Salmonella</i> , otra	53	5,6	53	5,6	53	9,4	53	-	...	...	...	...
1969-1970 (35)	<i>S. typhi</i>	19	...	19	...	19	6,3	19	-	...	...	...	...
	<i>Salmonella</i> , otra	92	9,7	92	3,2	92	4,3	92	-	...	...	...	...
1974-1975 (35, 61)	<i>S. typhi</i>	21	-	21	-	21	-	21	-	...	...	...	...
	<i>Salmonella</i> , otra	338	41,1 a 52	338	35-52	338	14,7-16	338	7,8-13	...	...	...	...
México													
1978-1980 (14, 25)	<i>Salmonella</i>	870	59 a 66	870	39-48	870	75-84	870	36,5-42	...	...	...	...
	<i>S. typhimurium</i>	129	71	121	45	105	92	129	37	...	...	...	...
	<i>S. typhi</i>	16	12	16	12	14	29	7	79	...	...	...	...
1982-1985 (25)	<i>Salmonella</i>	298	28 a 50	298	46-50	298	33-48	198	2,6	...	...	...	...
	<i>S. typhi</i>	305	5,1 a 15,4	305	4,2-5,1	...	...	305	8,7-23,4	...	...	...	...

- = Cantidad cero.

... = Sin información.

CUADRO 2. Porcentaje de resistencia de cepas de *Shigella*, según antibiótico y período, por país, 1940 a 1997

País	Período (Referencia bibliográfica)	Microorganismo	ANTIBIÓTICO									
			Ampicilina		Cloranfenicol		Tetraciclina		Trimetoprima/ sulfametoxazol		Ciprofloxacino	
			Tamaño muestra	Porcentaje resistente	Tamaño muestra	Porcentaje resistente	Tamaño muestra	Porcentaje resistente	Tamaño muestra	Porcentaje resistente	Tamaño muestra	Porcentaje resistente
Argentina												
	1985–1988 (22, 53)	<i>Shigella</i>	68	42,1–83	68	7,9–73	30	73	68	57–78,9	...	...
	1990–1998 (38–39, 54)	<i>Shigella</i>	771	5–95	771	3–62	...	...	771	57–85	1.391	–
		<i>S. flexneri</i>	1957	60–100	1.957	13–71	...	...	1.957	79–84	458	0–1
		<i>S. sonnei</i>	579	36–54	503	1,6–5	...	...	567	55–82	...	...
Bolivia												
	1995 (56)	<i>Shigella</i>	39	95	39	62	...	...	39	90	...	...
		<i>S. flexneri</i>	...	...	28	86	...	...	...	...	...	...
Brasil												
	1950–1959 (70)	<i>Shigella</i>	...	...	51	–	51	1,9	...	...	...	...
	1960–1969 (68–70)	<i>Shigella</i>	89	–	521	0–24,7	534	6,7–32,5	89	12,36	...	...
	1970–1978 (51)	<i>Shigella</i>	86	2,23	86	17,4	86	41,9	86	20,93	...	...
	1988–1993 (52)	<i>S. flexneri</i>	39	50–90	39	64	39	95	39	50–90	...	...
Chile												
	1983–1990 (35, 55)	<i>Shigella</i>	130	7–42	94	–	...	...	235	19,5–45	...	...
	1996–1996 (34)	<i>Shigella</i>	142	57,7	142	28,9	...	...	142	43,7	142	...
		<i>S. flexneri</i>	73	63	73	32,9	...	...	73	57,5	73	...
		<i>S. sonnei</i>	46	54,3	234	21,7	...	...	46	34,8	46	...
	1997–1998 (71)	<i>S. flexneri</i>	218	87	215	52	59	73	216	76	...	...
		<i>S. sonnei</i>	241	91	234	81	55	75	242	21	...	...

Colombia 1997-1997 (57)	<i>Shigella</i>	55	40-80	55	40-80	...	...	55	33-93	...	...
Cuba 1990-1997 (58)	<i>Shigella</i>	2250	80-98,2	2.253	70-83	2.253	65-76	2.250	66,5-91,9	...	...
Ecuador 1994-1997 (59)	<i>Shigella</i>	380	79-90	380	68-78	64	90	380	30-48	380	-
Estados Unidos 1967-1970 (41-43, 86)	<i>Shigella</i>	1358	0-84	1.276	0-3	...	...	1.358	1-40	...	...
1971-1978 (41, 43-46, 66, 87)	<i>Shigella</i>	1654	5-95	1.548	0-4	1.654	5-82,3	...	...	...	...
	<i>S. flexneri</i>	56	3	56	69	56	33	56	100	...	...
	<i>S. sonnei</i>	215	45-60	215	1-98	215	35	113	100	...	...
1983-1986 (47, 67)	<i>Shigella</i>	252	32	252	5	252	46	252	7	...	...
	<i>S. flexneri</i>	692	19-40	389	0-11	480	8-67	682	3-20	...	...
	<i>S. sonnei</i>	382	21-85	294	0-9	391	1-34	466	3-21	...	...
Jamaica 1975 (61)	<i>Shigella</i>	125	7	125	6	125	8	125	2	...	...
1983-1985 (62)	<i>S. flexneri</i>	217	0,5	217	0,5	...	...	217	1	...	...
	<i>S. sonnei</i>	117	2,6	117	0,9	...	...	117	0,9	...	...
México 1978-1980 (14, 25)	<i>Shigella</i>	306	33,5- 43	310	22-24	310	77-82,3	260	33	...	...
1982-1985 (26)	<i>Shigella</i>	187	30-37,7	187	17,4-30	...	...	187	15-33,3	...	...

- = Cantidad cero.

... = Sin información.

vio que la resistencia había sido más frecuente entre las primeras (3, 5, 9–13). En México, la frecuencia de aislamientos de *Salmonella* resistentes a tetraciclina también aumentó, de 7,1% en 1953–1965 a 84,2% en 1979–1980 (14), para luego descender a 48% en la década de 1980 (15). En Brasil la resistencia de las cepas de *Salmonella* a tetraciclina se mantuvo estable desde 1978 hasta 1992, oscilando alrededor de 60% (16–17).

### Cloranfenicol

En los Estados Unidos, la resistencia de *Salmonella* a cloranfenicol ha sido generalmente baja. Los primeros estudios (1948) no mostraron resistencia; esta se observó en 1959–1960, y surgió solo entre aislamientos de *S. typhimurium* (1,9%) (1). En las demás especies el fenómeno no se registró hasta 1972, cuando en California se detectó resistencia en 1,5% de las cepas de *Salmonella* y en 16,5% de las de *S. typhi* (12). Desde 1973 hasta 1997, la resistencia de los aislamientos de *Salmonella* en los Estados Unidos se ha mantenido entre 0% y 10% (2–5, 7–8, 13, 18–21). En la Argentina, el porcentaje de cepas de *Salmonella* resistente a cloranfenicol también ha sido nulo o bajo: 0% en la década de 1980 y 5,3% en la de 1990 (22–23). Sin embargo, existen datos que indican que la resistencia de *S. typhimurium* a cloranfenicol ha sido más frecuente, tanto en la década de 1960 como en el decenio de 1990 (23–24). En México, la resistencia de *Salmonella*, que era nula en el período de 1953–1965, en la década de 1980 llegó a 50% (25–26). En 1972 la ciudad de México se vio afectada por una gran epidemia de fiebre tifoidea, con más de 10.000 casos (27); la característica principal de ese brote fue la alta proporción (91,7%) de cepas de *S. typhi* resistente a cloranfenicol. Hasta ese entonces este había sido un fenómeno raro (27). En varios estudios realizados en los Estados Unidos se encontró una prevalencia de resistencia entre cepas de *Salmonella* de 1 por 1.000 aislamientos, con excepción de un estudio realizado en California entre 1971 y 1972, en el que se encontró que 33 cepas de un total

de 2.246 fueron resistentes a cloranfenicol; de esas cepas resistentes, 19 correspondieron a *S. typhi* (12). Se ha considerado la posibilidad de que dichos aislamientos resistentes a cloranfenicol hayan sido provenientes de México (28). En Chile, donde la mayoría de la información disponible se refiere a *S. typhi*, este microorganismo ha permanecido susceptible. Se encontraron 8, 2 y 0 cepas resistentes en 1951, 1952 y 1958–1974, respectivamente (el artículo de referencia no incluye el denominador de estos datos), y 6 cepas resistentes (0,23%) de 2.594 estudiadas entre 1975 y 1983 (29–31). En cambio, la resistencia de *S. typhimurium* ha sido más elevada, aunque con una tendencia a descender entre 1972 y 1996: 67,6% en 1972–1974, 25% en 1983–1984 y 0,9% en 1996 (32–34). En Jamaica, entre 1964 y 1975 no se detectó resistencia entre los aislamientos de *S. typhi* y la frecuencia de cepas resistentes de las demás especies osciló entre 5,6% en 1964–1965 y 35% en 1975 (35). En Brasil, la resistencia de *Salmonella* osciló entre 37,5% y 74,2% en el período de 1973 a 1992 (16, 17, 36).

### Ampicilina

En los Estados Unidos la resistencia de las cepas de *Salmonella*, particularmente *S. typhimurium*, ha aumentado desde fines de la década de 1960 (9–10); alcanzó su valor máximo en 1975 con valores cercanos a 43% para *S. typhimurium* y 17% para todas las especies de *Salmonella* (5). Sin embargo, no hubo cambios en el período de 1979 a 1997 (8, 20). En Brasil, se obtuvo 77% de cepas de *Salmonella* resistentes a la ampicilina entre 1978 y 1983 (16) y 73% entre 1987 y 1992 (17). En Argentina, la resistencia de *Salmonella* spp. mostró grandes variaciones (de 14% a 100%) entre 1985 y 1995 (22–23, 37). En Chile, 97% de los aislamientos de *S. typhimurium* fueron resistentes en 1972–1974 (32).

### Trimetoprima-sulfametoxazol

En los Estados Unidos, la resistencia de *Salmonella* a trimetoprima-sulfametoxazol fue

de 0% en 1973 a 7% en 1978 (2–3), oscilando entre 0% y 5% hasta 1997 (2, 7–8, 20). En Argentina, la resistencia de *Salmonella* spp. no superó 33% entre 1969 y 1998 (24, 38), cifra inferior a la registrada en Brasil, que fue de 69,8% entre 1978 y 1992 (16–17) y en México, que fue de 36% en 1979 (25).

### Quinolonas

Las fluoroquinolonas se introdujeron al mercado a mediados de la década de 1980 en los Estados Unidos. Una encuesta nacional realizada por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de ese país en 1994–1995 reveló que de 4.008 aislamientos estudiados, solo 1 (0,02%) era resistente a ciprofloxacino (21), frecuencia similar a la registrada en otra encuesta realizada entre 1989 y 1990 (7). En Argentina, en 1998, la resistencia a ciprofloxacino y trovafloxacino fue nula (39), mientras que entre 1995 y 1996 fue de 2% (38). En Chile, la resistencia a quinolonas fue nula en 1996 (34) y en varios países de América Latina, en 1998 fue de 0% para la ciprofloxacino y de 0,9% para la trovafloxacino (40).

### Shigella

Las cepas del género *Shigella* actualmente presentan un alto porcentaje de resistencia en la Región y, así como en el caso de las cepas de *Salmonella*, la revisión de los artículos publicados indica una gran variación según especie, zona geográfica, antibiótico y período de estudio (Cuadro 2).

### Ampicilina

En los Estados Unidos, la resistencia de las cepas de *Shigella* a ampicilina aumentó entre 1967 y 1974 de 0% a 95%, tanto en los estados de la costa este como en los de la oeste (41–46). Dos encuestas realizadas por los CDC en 1979 y 1985–1986 revelaron tasas de resistencia de 35% y 32%, respectivamente (47). En Venezuela, la resistencia a ampicilina aumentó de 7%

en 1972 a 54% en 1992 (48–50) y en Brasil (Rio de Janeiro) de 0% durante el período de 1960 a 1969 a 2,2% en 1970–1978 (51) y en más de 50% en los años entre 1988 y 1993 (Noreste de Brasil) (52). En México, en el período de 1978 a 1985 las cifras oscilaron entre 30% y 67% (14, 25–26) y en Argentina, entre 42% y 83% en la década de 1980 (22, 53) y entre 51% y 95% en la de 1990 (54). Al considerar separadamente las especies *S. flexneri* y *S. sonnei*, la resistencia ha surgido siempre con mayor frecuencia entre las cepas de *S. flexneri* (38–39, 54). Por ejemplo, en Chile, esta fue de alrededor de 50% en la década de 1980 (33, 55), mientras que en Bolivia, Colombia, Cuba, Ecuador y Nicaragua fue de alrededor de 95%, 76%, 80%, 90% y 70%, respectivamente, al inicio del decenio de 1990 (56–60). En cambio, en Jamaica, la resistencia fue baja tanto en la década de 1970 (7%) como en la de 1980 (2,6%) (61–62).

### Trimetoprima-sulfametoxazol

En Argentina, la resistencia de los aislamientos de *Shigella* a este fármaco fue alta desde 1985, con valores que oscilaban entre 57% y 85% (22, 38, 53–54). En Rio de Janeiro, Brasil, se encontró una resistencia de 12,4% en la década de 1960, la cual aumentó a 20,9% y a 91,7% durante los años de 1970 y 1980, respectivamente (36, 51). Sin embargo, en el noroeste de Brasil, la resistencia de los aislamientos de *Shigella* a trimetoprima-sulfametoxazol fue inexistente hasta fines de la década de 1970, pero aumentó a 75% al inicio de los años 1980 y a 100% en el decenio de 1990 (52, 63–64). En Chile, la resistencia a ese fármaco fue de 7,6% entre 1983 y 1984 (33), y aumentó a 45% en 1989–1990 (55); desde entonces se ha mantenido estable, ya que en 1996 la frecuencia de cepas resistentes fue de 43,7% (34). La resistencia en México en la década de 1980 osciló entre el 15% y 33% (26) y en Bolivia, Nicaragua y Venezuela fue de alrededor de 90% (90%, 86% y 93%, respectivamente) en la década de 1990 (56, 60, 65). En ese mismo período, la resistencia de las cepas de *Shigella* a trimetoprima-sulfametoxazol en Colombia,

Cuba y Ecuador alcanzó valores de 93%, 92% y 48%, respectivamente (57–59). En Jamaica, la resistencia a ese antibiótico, al igual que a ampicilina, fue baja en la década de 1980 (2,2%) (62). En los Estados Unidos (Houston), en 1974, 100% de las cepas de *Shigella* fueron sensibles a la trimetoprima-sulfametoxazol (66); solo 1% de las cepas presentó resistencia en Nueva York en 1973 (13) y en la encuesta nacional realizada por los CDC en 1979, frecuencia que aumentó a 7% en 1985–1986 (47). En otra región (reserva Navajo), la resistencia aumentó de 3% en 1983 al 21% en 1985 (67).

### Cloranfenicol

La información analizada indica que la resistencia de las cepas de *Shigella* en los Estados Unidos fue baja para el período 1967–1990 (recorrido 0% a 5%) (7, 42, 45, 47, 67). En la Argentina, sin embargo, la misma fue muy variable en el período de 1985 a 1997, habiendo oscilado entre 3% y 73%; la resistencia fue más alta entre los aislamientos de *S. flexneri* que entre los de *S. sonnei* (22, 38, 54). Por otra parte, en Brasil, la resistencia fue nula entre 1950 y 1959 y aumentó a valores entre 14% y 24% en los decenios de 1960 y 1970 (51, 68–70). En Chile, la resistencia fue también variable, con tendencia al aumento en la década 1980 (0% a 23%) y en la de 1990 (28,9% a 81%) (33–34, 55, 71). En México, la resistencia de las cepas de *Shigella* a cloranfenicol osciló entre 22% y 24% entre 1978 y 1980 (14, 25) y fue de alrededor de 24% en el período entre 1982 y 1985 (26). Los datos de Colombia correspondientes a 1996 y de Cuba entre 1990 y 1997 indican que la resistencia osciló entre 40% y 80% en el primer país y de 70% a 83% en el segundo (57–58). En Jamaica, entre 1983 y 1985 la resistencia de *Shigella* a cloranfenicol fue de menos de 1% (62).

### Quinolonas

En los Estados Unidos la resistencia de los aislamientos de *Shigella* a ciprofloxacino fue de 0% entre 1989 y 1990 (7). En la Argentina,

la resistencia a ciprofloxacino y trovafloxacino en 1995–1996 fue de 0% (38) y en 1998 la resistencia al primero de estos antibióticos fue de 1% entre las cepas de *S. sonnei* y de 0% para *Shigella* spp. y *Shigella flexneri* y de 0% para trovofloxacino para *Shigella* spp, *S. sonnei* y *S. flexneri* (39). Los datos de Chile correspondientes a 1996 y de Ecuador entre 1990 y 1997 indican que la resistencia de las cepas de *Shigella* a las quinolonas fue también de 0% (34, 57). Durante 1998, la resistencia de ese género de bacterias a ciprofloxacino y trovafloxacino se mantuvo en 0% en varios países de América Latina (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, Guatemala, México, Perú, Uruguay y Venezuela) (40).

### *Vibrio cholerae*

Entre aproximadamente 1900 y 1973 en América del Norte y 1991 en América del Sur no se notificaron casos autóctonos de cólera. En enero de 1991 tuvo lugar en Perú un brote de cólera por *V. cholerae* O1, El Tor, serotipo Inaba (72). Posteriormente se notificaron casos de cólera en Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, El Salvador, Estados Unidos, Guatemala, México, Panamá y Venezuela (73). Entre 1991 y 1996 se notificaron 1.189.553 casos, de los cuales fallecieron más de 11.000 (74).

La revisión de los trabajos publicados muestra que en América Latina la multiresistencia de *V. cholerae* apareció casi simultáneamente con el brote de cólera de 1991 en Perú (Comunicación personal, Dr. Eduardo Gotuzzo). En 1991, 36% y 9% de una serie de 42 y 11 muestras, respectivamente, provenientes de Guayaquil, Ecuador, fueron multiresistentes (75). Entre 1992 y 1993, 0,9% de unas muestras provenientes del norte del Ecuador fueron resistentes a tetraciclina y trimetoprima-sulfametoxazol (76). Asimismo, en Chile se informó de una cepa de *V. cholerae* multiresistente a tetraciclina, cloranfenicol y trimetoprima-sulfametoxazol en 1991 (77). En Guatemala, 47% de las cepas estudiadas en 1993 fueron resistentes a furazolidona, sulfisoxazol y estreptomocina, mientras que todas las cepas

aisladas en 1991 habían sido sensibles a todos los antibióticos evaluados (78). Del mismo modo, 27% de las cepas de *V. cholerae* evaluadas en Honduras fueron multirresistentes a ampicilina, cefalotina, cloranfenicol, doxiciclina, gentamicina, kanamicina, tetraciclina y trimetoprima-sulfametoxazol (79). En México, en 1991 la resistencia a ampicilina, cloranfenicol y tetraciclina alcanzó 6,9%, 0,1% y 3,6%, respectivamente, para descender en 1992 a 2,3%, 0% y 0,1%, respectivamente (80).

Desde la reaparición del cólera en la Argentina, se realizó una estricta vigilancia de la resistencia de *V. cholerae* a los siguientes fármacos: ampicilina, tetraciclina, nitrofurantoína, eritromicina, trimetoprima-sulfametoxazol, cloranfenicol, ciprofloxacino, sulfonamidas y estreptomina. De las 122 muestras estudiadas al inicio del brote de cólera en 1992, ninguna fue resistente a los antimicrobianos ensayados. Sin embargo, 1,2% de las 681 cepas estudiadas durante el brote de 1992-1993 presentaron distintos perfiles de resistencia: 1 aislamiento fue resistente a sulfonamidas y ampicilina; 3, a tetraciclina, cloranfenicol, sulfonamidas y trimetoprima-sulfametoxazol; otras 3, a tetraciclina, eritromicina, cloranfenicol, sulfonamidas, trimetoprima-sulfametoxazol, ampicilina y estreptomina y 1 fue resistente a sulfonamidas, ampicilina y estreptomina. De manera similar, 3% de 511 cepas estudiadas durante el brote de 1993-1994 mostraron resistencia variable: 1 fue solo resistente a ampicilina; 1, a eritromicina, ampicilina y estreptomina; 1 a sulfonamidas y trimetoprima-sulfametoxazol; 1, a tetraciclina, sulfonamidas, trimetoprima-sulfametoxazol, ampicilina y estreptomina, y un grupo de 12 aislamientos fueron resistentes a estreptomina solamente. Durante el cuarto (n=123) y quinto (n=277) brote de cólera no se registraron cepas con resistencia a ninguno de los antimicrobianos ensayados. Durante el sexto período epidémico (1996-1997), de 252 aislamientos estudiados, 20 cepas (7%) presentaron multirresistencia; estas fueron sensibles a ciprofloxacino y eritromicina. Además, en ese

mismo período se recuperaron otras 4 cepas con diferentes perfiles de resistencia: 1 mostró resistencia a sulfonamidas, trimetoprima-sulfametoxazol y nitrofurantoína; 1 a eritromicina, nitrofurantoína y ampicilina; 1 a tetraciclina, eritromicina, cloranfenicol, nitrofurantoína, ampicilina y estreptomina, y 1 a nitrofurantoína y ampicilina. Los 13 aislamientos recuperados en el séptimo brote (1997-1998) solo presentaron resistencia a sulfonamidas y trimetoprima-sulfametoxazol. Durante 1999 no se registraron casos de cólera en Argentina (Comunicación personal: Dra. Norma Binztein y Dr. Marcelo Galas, Servicio Antimicrobianos - Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, ANLIS "Dr Carlos G. Malbrán"; datos no publicados).

En Nicaragua, el análisis de 120 cepas aisladas en 1993 indicó que todas eran sensibles a todos los antibióticos probados, incluidos ampicilina y trimetoprima-sulfametoxazol. Las primeras cepas resistentes recuperadas de dos pacientes provenientes de Nicaragua se aislaron en 1995 en Costa Rica. El estudio de 143 cepas aisladas en Nicaragua en 1995 indica que 11% fueron resistentes a ampicilina, 27% a trimetoprima-sulfametoxazol y 29,3%, a ambos antibióticos (81). En Colombia, los aislados recuperados entre 1991 y 1996 fueron todos sensibles a tetraciclina, cloranfenicol, trimetoprima-sulfametoxazol, norfloxacino y ciprofloxacino. Sin embargo, 21% de 176 aislados recuperados en 1997 fueron resistentes a cloranfenicol, tetraciclina y trimetoprima-sulfametoxazol (57).

## DISCUSIÓN

Para el tratamiento de infecciones entéricas causadas por cualesquiera de los agentes etiológicos mencionados en esta revisión puede administrarse antibióticos, según el tipo de síndrome que manifieste el paciente. Por lo habitual, la infección es más grave en niños menores de 5 años de edad, ancianos e individuos con inmunodeficiencia. Por lo general, la salmonelosis o shigelosis en portadores

transitorios y las enterocolitis leves no requieren tratamiento. Cuando el síntoma predominante es la diarrea con o sin vómito y se produce deshidratación, la terapia de elección es la rehidratación oral. Sin embargo, en los casos con bacteriemia por *Salmonella*, fiebre entérica, o en portadores crónicos es imprescindible administrar tratamiento con antibióticos: ampicilina o trimetoprima-sulfametoxazol (antibióticos de elección). En cuanto a la shigelosis, en aquellos casos en que la infección no se detiene por sí misma, la administración de ampicilina o tetraciclina disminuye el período de excreción bacilar y limita el curso de la enfermedad. Obviamente, el tratamiento de elección variará en función del patrón de resistencia de los microorganismos al antibiótico en cuestión.

En el caso del *Vibrio cholerae*, el tratamiento de la deshidratación suele ser suficiente. Sin embargo, el período de diseminación bacilar y, por lo tanto, de la contaminación ambiental, disminuye con el tratamiento antibiótico; asimismo, al acortarse la diarrea decrece el período de deshidratación del paciente.

La administración de tratamiento antibiótico en cualesquiera de las circunstancias mencionadas anteriormente tiene el potencial de desarrollar resistencia por selección de la población bacteriana resistente o la transferencia de material genético por medio de plásmidos o transposones, ya sea entre la misma especie o entre diferentes enterobacterias. Así, por ejemplo, el incremento de la frecuencia de la resistencia de *Salmonella* a algunos antibióticos guarda relación con su empleo terapéutico en humanos (5). La información disponible muestra que 40% de los casos se trata con antibióticos y que casi 9% ha recibido antimicrobianos un mes antes del inicio de la salmonelosis, lo cual refuerza la presunción de que parte de la resistencia está relacionada con el uso de antibióticos en el tratamiento de la salmonelosis humana (6). La resistencia bacteriana de este microorganismo fue también vinculada con la introducción de los antibióticos en el ganado o aves como promotores del crecimiento o para prevenir o tratar

infecciones, dando así origen a la selección y persistencia de bacterias resistentes en los animales destinados al consumo humano y, potencialmente, a casos de enfermedad humana debido a bacterias multirresistentes (82).

Aunque en esta revisión bibliográfica se incluyeron más de 80 trabajos publicados en la Región entre 1961 y 2000 sobre la sensibilidad de *Salmonella*, *Shigella* y *V. cholerae* a diferentes antibióticos, en varios estudios el número de aislamientos cuya sensibilidad se estudió fue pequeño. Por otra parte, se obtuvo información sobre la resistencia antimicrobiana de aislamientos de *Salmonella* y *Shigella* de solo 10 países de los 35 países de la Región. Respecto a la resistencia antimicrobiana de *V. cholerae*, se obtuvo información de 7 de los 20 países que notificaron haber tenido brotes de cólera entre 1991 y 1993 (73). La información revisada nos permitió determinar la frecuencia de la resistencia a ciertos antibióticos y, en menor medida, las tendencias en algunos países y ciertos períodos. Solo en parte de los trabajos publicados, sobre todo en los de los Estados Unidos, fue posible relacionar los datos de resistencia a los antibióticos con un contexto de tiempo, espacio y población. Entre los distintos países hubo diferencias en lo que se refiere al año en que se realizaron y se publicaron los primeros estudios sobre resistencia de *Salmonella* y *Shigella* a los antimicrobianos. Así, por ejemplo, se revisó información sobre resistencia de *Salmonella* publicada en los Estados Unidos en 1961 con datos de estudios realizados en 1948 (1), mientras que para Colombia la información fue publicada en 1999 (57) y estudiada entre 1991 y 1997. En cuanto a Brasil, se revisó información sobre resistencia de *Shigella* a los antimicrobianos de estudios realizados entre 1950 y 1959 y publicada en 1970 (70).

En todos los países en los que fue posible obtener la frecuencia de la resistencia por períodos sucesivos, la tendencia general fue al aumento de la misma a lo largo del tiempo. No obstante, hubo algunas diferencias en la frecuencia observada en los diversos países. Así, por ejemplo, la frecuencia de la resisten-

cia de los aislamientos de *Salmonella* a cloranfenicol en los Estados Unidos durante el período de 1948 a 1997 (0% a 10%) fue más baja que la detectada en México (30% a 50%) en el período de 1978 a 1985. La susceptibilidad a ese antibiótico fue también marcada (>90%) en Argentina, aun entre 1995 y 1998, y en Chile en 1996. Asimismo, Jamaica fue el único país en que la resistencia de *Shigella* a ampicilina, cloranfenicol y trimetoprima-sulfametoxazol fue igual o inferior a 8%. En los otros países, con excepción de los primeros trabajos publicados en Brasil en 1950, en Chile en 1983 y en los Estados Unidos de 1970 a 1986, las tasas de resistencia fueron más altas.

La interpretación de los datos presentados en esta revisión debe ser cuidadosa, ya que los patrones de resistencia en cada país pueden estar influenciados por variaciones locales de la circulación de microorganismos. Además, las diferencias encontradas pueden deberse solo a un artefacto, ya que con pocas excepciones la frecuencia presentada en los artículos revisados tiene su base en muestras de microorganismos potencialmente sesgadas, porque los aislamientos analizados podrían haberse enviado al laboratorio para diagnóstico o por fallo de la terapia empírica instituida; o porque representan pacientes que provienen de diferentes tipos de consulta. Además las diferencias entre diversos períodos en un mismo país o diferentes países puede ser producto del tamaño de la muestra, del sesgo de publicación (83), del uso de diferentes técnicas o del punto de corte utilizado por los laboratorios para la evaluación de la sensibilidad o incluso del control de calidad.

A pesar de que la información obtenida de los trabajos publicados es muy parcial y fragmentada como para evaluar tendencias y determinar los patrones de resistencia por país y menos aún por zonas geográficas más pequeñas, su importancia no puede ser desdeñada desde el punto de vista clínico, epidemiológico ni socioeconómico. Los hallazgos resaltan que en la mayoría de los países, a más de 40 años de la aparición de la resistencia a los antimicrobianos, su monitoreo o vigilan-

cia no se realiza o se limita a un número de muestras que afecta negativamente su utilidad.

Como la antibioticoterapia continuará administrándose, la vigilancia de la resistencia debería ser rutinaria en todos los países de la Región, no solo como parte de las acciones de promoción del uso racional de los antibióticos, sino por su importancia en relación con el tratamiento de pacientes y la introducción de cambios en la medicación en forma oportuna.

## REFERENCIAS

1. Ramsey CH, Edwards PA. Resistance of *Salmonellae* isolated in 1959 and 1960 to tetracyclines and chloramphenicol. *Appl Microbiol* 1961;9:389-391.
2. Lorian V. *Salmonella* susceptibility patterns in hospitals from 1975 through 1984. *J Clin Microbiol* 1986;23:826-827.
3. Saad AF, Farrar WE, Jr. Antimicrobial resistance and R factors in *Salmonella* isolated from humans and animals in Georgia and South Carolina. *South Med J* 1977;70:305-308.
4. Cherubin CE, Timoney JF, Sierra M, Ma P, Marr J, Shin SF. A sudden decline in ampicillin resistance in *Salmonella typhimurium*. *JAMA* 1980;243:439-442.
5. Ryder RW, Blake PA, Murlini AC, Carter GP, Pollard RA, Merson MH, et al. Increase in antibiotic resistance among isolates of *Salmonella* in the United States, 1967-1975. *J Inf Dis* 1980;142:485-491.
6. Cohen ML, Tauxe RV. Drug-resistant *Salmonella* in the United States: an epidemiologic perspective. *Science* 1986;234:964-969.
7. Lee LA, Puhr ND, Karleen M, Bean NH, Tauxe RV. Increase in antimicrobial-resistant *Salmonella* infections in the United States, 1989-1990. *J Infect Dis* 1994;170:128-34.
8. Centers for Disease Control and Prevention. National Antimicrobial Resistance Monitoring System 1997. Annual Report. Summary [Sitio en Internet: <http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/narms/summary.htm>]13/04/2000.
9. Schroeder SA, Terry PM, Bennett JV. Antibiotic resistance and transfer factor in *Salmonella*, United States 1967. *JAMA* 1968;205:903-906.
10. Neu HC, Winshell EB, Winter J, Cherubin CE. Antibiotic resistance of *Salmonella* in Northeastern United States 1968-1969. *N Y State J Med* 1971;71:1196-1200.
11. Cherubin CE, Szmunness M., Winter J. Antibiotic resistance of *Salmonella*. Northeastern United States 1970. *N Y State J Med* 1972;72:369-372.
12. Bissett ML, Abbot SL, Wood RM. Antimicrobial resistance and R-factors in *Salmonella* isolates in

- California (1971–1972). *Antimicrob Agents Chemother* 1974;5:161–168.
13. Neu HC, Cherubin CE, Longo ED, Flouton B, Winter J. Antimicrobial resistance and R-factor transfer among isolates of *Salmonella* in the Northeastern United States: a comparison of human and animal isolates. *J Infect Dis* 1975;132:617–622.
  14. Pérez-Pérez G, Hernández-Albín A. Susceptibilidad de *Salmonella* y *Shigella* a los antimicrobianos en el Hospital Infantil de México, 1979–1980. *Bol Med Hosp Infantil Mex* 1985;42:488–493.
  15. Pérez-Pérez G. Sensibilidad a diez antimicrobianos de *Salmonella* aislada de diversas fuentes. *Infectología* 1986;11:459–463.
  16. Carvalho Campos L, Hofer H. Antimicrobial resistance among *Salmonella* serovars isolated from different sources in Brazil during 1978–1983. *Antonie Van Leeuwenhoek* 1989;55:349–359.
  17. Asensi MD, Hofer E. Serovars and Multiple Drug Resistant *Salmonella* sp. Isolated from children in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Microbiol San Paulo* 1994;25:149–153.
  18. McWorther AC, Murrell MC, Edwards PR. Resistance of *Salmonella* isolated in 1962 to chlortetracycline. *Appl Microbiol* 1963;11:368–370.
  19. Timoney JF. The epidemiology and genetics of antibiotic resistance of *Salmonella typhimurium* isolated from diseased animals in New York. *J Infect Dis* 1978;137:67–73.
  20. McDonald KL, Cohen ML, Hargett-Bean NT, Wells JG, Puhr ND, Collin SF, Blake PA. Changes in antimicrobial resistance of *Salmonella* isolated from humans in the United States. *JAMA* 1987;258:1496–1499.
  21. Herikstad H, Hayes P, Mokhtar, Fracaro ML, Threlfall JE, Angulo FJ. Emerging quinolone-resistant *Salmonella* in the United States. *Emerg Infect Dis* 1997;3:371–372.
  22. Notario R, Morales E, Carmelengo E, Borda N, Binsztein N, Depetris A, et al. Microorganismos enteropatógenos en niños con diarrea aguda en dos hospitales de Rosario, Argentina. *Medicina (B Aires)* 1993;53:289–299.
  23. Maiorini E, López EL, Morrow AL, Ramirez F, Procopio A, Furmanski S, et al. Multiply resistant nontyphoidal *Salmonella* gastroenteritis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:139–144.
  24. De Nader DR, Villalonga JF, Mingo J. Frecuencia de prevalencia de *Salmonellas* en procesos diarreicos. *Rev Lat Amer Microbiol* 1973;15:71.
  25. Filloy L, Rojas E, Sierra A. Susceptibilidad a los antimicrobianos de 2.060 cepas de diferentes bacterias aisladas en procesos infecciosos de niños. *Bol Med Hosp Infat Mex* 1981;38:13–21.
  26. Solórzano FS, Leaños BM, Guiscafré HG. Resistencia antimicrobiana actual de *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis* y *Shigella* sp. *Bol Med Hosp Infantil Mex* 1987;44:448–455.
  27. Olarte J, Galindo E. *Salmonella typhi* to chloramphenicol, ampicillin and other antimicrobial agents: strains isolated during an extensive typhoid fever epidemic in México. *Antimicrob Agents Chemother* 1973;4:597–601.
  28. Cherubin CE, Neu HC, Rahal JJ, Sabath LD. Emergence of resistance to chloramphenicol in *Salmonella*. *J Infect Dis* 1977;135:807–812.
  29. Virgilio R, Cordano AM. Fiebre tifoidea por *Salmonella typhi* resistente al cloranfenicol. Primeros casos en Chile. *Rev Med Chile* 1975;103:737–739.
  30. Virgilio R, Cordano AM. Salmonellosis in Chile: 1971–1985, bacteriological and ecological aspects. *Rev Lat-Amer Microbiol* 1990;32:137–147.
  31. Cordano AM, Virgilio R. Tifoidea en Chile. Susceptibilidad permanente de *Salmonella typhi* a cloranfenicol y otras drogas. *Rev Lat-Amer Microbiol* 1986;28:15–22.
  32. Otth LR, Gutiérrez A, Zaror LC. Resistencia múltiple de *Salmonella typhimurium* a drogas antimicrobianas y fagotipia. *Rev Med Chile* 1975;163:4–6.
  33. Henríquez M, Venegas G, Soto G. Etiología bacteriana de la diarrea aguda del lactante en otoño e invierno. *Rev Chil Pediatr* 1985;56:451–454.
  34. Instituto de Salud Pública de Chile, Ministerio de Salud. Vigilancia epidemiológica de sensibilidad antimicrobiana de algunos agentes bacterianos de importancia clínica. *Boletín* 1997;1–36.
  35. French GL, King SD, St Louis P. *Salmonella* serotypes, *Salmonella typhi* phage types, and anti-microbial resistance at the University Hospital of the West Indies, Jamaica. *J Hyg Camb* 1977;79:5–16.
  36. Lacerda MD, Cardoso Pontes JD, Hofer E. Circulação de enterobactérias patogênicas em menores institucionalizados: II-Estudios bacteriológicos. *Rev Microbiol Sao Paulo* 1998;19:135–140.
  37. Silman M, Fernández N, Corti A, Argota C, Fernández SM, Assa J, Trejo A. Brote intrahospitalario de *Salmonella typhimurium* multiresistente. *Ciencia Médica* 1992; VII:287–295.
  38. Rossi A, Tokumoto M, Galas M, Soloaga R, Corso A y Red Nacional de Laboratorios que participan en el Programa WHONET. Vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos en Argentina. Programa WHONET, 1995–1996. *Rev Panam Salud Pública* 1999;6:234–241.
  39. Rossi A, Galas M, Tokumoto M, Guelfand L, Lopardo H y Grupo colaborativo WHONET-Argentina. Actividad in vitro de trovafloxacin, otras quinolonas y de diferentes antimicrobianos frente a aislamientos clínicos. *Medicina (B Aires)* 1999; 59 (supl. 1): 8–16.
  40. Grupo Colaborativo Resit Net. La resistencia a los antibióticos en América Latina: importancia de los programas Artemis y Resit Net. En: Gonzalez R, Benguigui Y, eds. *Resistencia antimicrobiana en las Américas: Magnitud del problema y su contención*. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud. (OPS/HCP/HCT/163/2000). En prensa.

41. Meyer Philip W, Stephen J, Lerman R. Fall of *Shigella* antibiotic resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;17:101-102.
42. Ross SG, Controni G, Khan W. Resistance of shigellae to ampicillin and other antibiotics. *J Am Med Assoc* 1972;221:45-47.
43. Torrence MB, Owens MT, Cho CT. Ampicillin-resistant *Shigella*. *J Am Med Assoc* 1973;226:1359.
44. Lerman SJ, Waller JM, Simms DH. Resistance of *shigellae* to ampicillin and other antibiotics: South Bronx NY (1971-1972). *J Pediatr* 1973;83:500-501.
45. Schlossberg D, Mc Gowan JE. *Shigella* infection and antibiotic resistance. *Ann Intern Med* 1975;83:120-121.
46. Gordon RC, Thompson TR, Carlson W, Dyke JW, Stevens LI. Antimicrobial resistance to *shigellae* isolated in Michigan. *J Am Med Assoc* 1975;231:1159-1161.
47. Tauxe RV, Puhf ND, Wells JG, Hargrett-Bean N, Blake PA. Antimicrobial resistance of *Shigella* isolates in the USA: The importance of international travelers. *J Infect Dis* 1990;162:1107-1111.
48. Prieto, G J. Multirresistencia en *Salmonellas*. Conferencias, Simposios y Plenarios. V Congreso Latinoamericano de Microbiol, Uruguay, 1971.
49. Prieto G, Martínez A, Cepeda I. Prevalencia y evolución de la resistencia en *Shigella* aislada en Venezuela. *Rev Microbiol San Paulo* 1985;16:101-112.
50. Carmona O, Martín G y Grupo Venezolano de la Vigilancia de la Resistencia Bacteriana. Resistencia bacteriana a los  $\beta$ -lactámicos en Venezuela. *Ant Inf* 1994; 2:23-26.
51. Texeira LM, Suassuna IR, Suassuna I. Resistencia a antimicrobianos en muestras de shigella aisladas no Rio de Janeiro. *Rev Microbiol Sao Paulo* 1984; 15:231-238.
52. Lima AAM, Lima NL, Pinho MCN, Barros EA, Texeira AJ, Martins MCV, Guerrant RL. High frequency of strains multiply resistant to ampicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole, streptomycin, chloramphenicol, and tetracycline isolated from patients with shigellosis in northeastern Brazil during the period 1988 to 1993. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:256-259.
53. Brito-Alayon NE, Blando AM, Monzon-Moreno C. Antibiotic resistance patterns and plasmid profiles for *Shigella* spp. isolated in Córdoba, Argentina. *J Antimicrob Chemother* 1994;34:253-259.
54. Suárez ME, Carvajal L, Culasso C, Paredes M. Resistencia de *Shigella* spp. a los antimicrobianos en Córdoba, durante el período 1990-1997. *Rev Panam Salud Pública* 2000;7(2):113-117.
55. Boehme KC, Rodríguez MG, Illesca BV, Reydet BP, Serra CJ. Shigellosis infantil en la IX Región: aspectos clínicos, epidemiológicos y estudios de sensibilidad. *Rev Med Chile* 1992;120:1261-1266.
56. Townes JM, Quick R, Gonzales OY, Linares M, Damiani E, Bopp CA, et al. Etiology of bloody diarrhea in Bolivia children: Implications for empiric therapy. *J Infect Dis* 1997;175:1527-1530.
57. Robledo CR, Robledo JR. Panorama de la resistencia a los antibióticos en Colombia. *Rev Panam Infectol* 1999; (supl 1):S26-S32.
58. Llop A, Tamargo I, Pérez M, Torano G, Ramírez M, Bravo L, Sosa J, Llanes R, Montoro E, Bravo J, Borges J. Resistencia a los antimicrobianos y vigilancia microbiológica en Cuba. *Rev Panam Infectol* 1999; (supl 1):S33-S40.
59. Zurita J, Espinosa Y, Ayabaca J, Vásquez C. Resistencia bacteriana en Ecuador. *Rev Panam Infectol* 1999; (supl 1):S41-S44.
60. Lopez Cruz SR. Susceptibilidad antimicrobiana de shigellas en Nicaragua: incremento significativo de resistencia a sulfametoxazol-trimetoprim y ampicilina. *Bolsa Medica* 1995(18):10-12.
61. French GL, King SD, Ramachander NN. Antimicrobial resistance in organisms isolated at the University Hospital of West Indies during 1975. *W I Med J* 1976; XXV:226-234.
62. Bodoiak NC, Chen WN. Serogroup frequency and drug sensitivity of shigella strains encountered at the University Hospital of West Indies. *W I Med J* 1986;35:194-196.
63. Tiemens KM, Shipley PL, Correia RA, Shield DS, Guerrant RL. Sulfamethoxazole-Trimethoprim-Resistant *Shigella Flexneri* in Northeastern Brazil. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;25:653-654.
64. Sidrim JL, Moreira JLB, Paixao GC, Lima SB, Filho REM, Rocha MFG, Lima AA. Multirresistencia a antimicrobianos mediada por plasmidios R em cepas de *Shigella flexneri* aisladas no nordeste do Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 1998;31:263-270.
65. Gómez M, Muñoz F, Medina G, Pinto M, Suco M, Camino P, et al. Resistencia de las *Shigellas* a los antimicrobianos en la ciudad de Caracas. *Boletín SVM* 1997;17:7-12.
66. Byers, PA, Dupont HL, Goldschmidt MC. Antimicrobial susceptibilities of shigellae isolated in Houston, Texas in 1974. *Antimicrob Agents Chemother* 1976;9:288-291.
67. Griffin PM, Tauxe RV, Redd SC, Puhf ND, Hargrett-Bean N, Blake PA. Emergence of highly Trimethoprim-Sulfamethoxazole-Resistant *Shigella* in a native American Population: An Epidemiologic Study. *Am J Epidemiol* 1989;129:1042-1051.
68. Zuliani M, Trabusi LR. Sensibilidade "in vitro" a sulfadiazina E a 5 antibióticos de 166 amostras de *Shigella*, aisladas em Sao Paulo, Brazil. *Rev Inst Trop Sao Paulo* 1968;10:70-77.
69. Trabusi LR, Zuliani ME, Fernandes de Toledo MR. Resistance to nine drugs of *Shigella* strains isolated in Sao Paulo between 1963 and 1968. *Rev Microbiol* 1970; 1:71-77.
70. Palmeira ML, Batalha PP, Gomes VL. Sobre o aparecimento de resistencia multipla aos antibióti-

- cos e quimioterápicos em amostras de Shigelas isoladas no Rio de Janeiro. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1971;69:145-152.
71. Pidal PP, Prado VJ, Trucco OA, Valdivieso FR, Díaz MCJ, Ojeda AS y grupo PEONARES. Panorama de la resistencia antimicrobiana de *Shigella* sp. en 10 hospitales chilenos. Proyecto Pronares. *Rev Panam Infectol* 1999; (supl 1):S18-S25.
72. Tauxe R, Seminario L, Tapia R, Libel M. The Latin American Epidemic. En: Wachsmuth KI, Blake PA, Ørjan Olsvik, eds. *Vibrio cholerae and cholera. Molecular to global perspectives*. Washington, DC: ASM Press; 1994:321-344.
73. Guthmann JP. Epidemic cholera in Latin America: spread and routes of transmission. *J Trop Med Hyg* 1995;98:419-427.
74. Schmunis GA. Enfermedades emergentes y reemergentes en las Américas. *Medicina (B Aires)* 1998;58 (supl. 1):2-13
75. Weber JT, Mintz DE, Cañizares R, Semiglia A, Gómez I, Sempértegui R, et al. Epidemic cholera in Ecuador: multidrug-resistance and transmission by water and seafood. *Epidemiol Infect* 1994;112:1-11.
76. Aldighieri S, Vela E, Pesantes C. Situation de la Sensibilité Aux Antibiotiques de *Vibrio cholerae* O:1 en Equateur. *Medicine Tropicale* 1997;57:1.
77. Castillo DL, Ulloa MTF, Martínez MA, Silva WSC, Seone MM, Maldonado AB, Castillo PD. Caracterización de una cepa de *Vibrio cholerae* O1 multiresistente, aislada de un caso de cólera en Chile. *Rev Med Chile* 1994;986-992.
78. Koo D, Aragon A, Moscoso V, Gudiel M, Bietti L, Carrillo N, Chojoj J, et al. Epidemic cholera in Guatemala 1993: transmission of a newly introduced epidemic strain by street vendor. *Epidemiol Infect* 1996;116:121-126.
79. Dubon MJ, Palmer CJ, Ager AL, Shor-Posner G, Baum MK. Emergence of multiple drug-resistant *Vibrio cholerae* O1 in San Pedro Sula, Honduras. *Lancet* 1997;349:924.
80. Giono-Cerezo S, Rodríguez AMG, Gutiérrez CL, Valdespino-Gomez JL. Phenotypic and genotypic characterization of *Vibrio cholera* O1. *Rev Lat Amer Microbiol* 1994; 36:243-251.
81. López SR, Avila JTA. Multiresistencia de *Vibrio cholerae* O1 a sulfametoxazol-trimetoprim y ampicilina. *Bolsa Médica* 1996; IV:10-11.
82. Holmberg SD, Wells JG, Cohen ML. Animal-to-man transmission of antimicrobial-resistant *Salmonella*: investigations of US outbreaks, 1971-1983. *Science* 1984; 225:833-835.
83. Kay Dickersin. Sobre la existencia y los factores de riesgo del sesgo de publicación. *Bol Oficina Sanit Panam* 1994;116:435-446.
84. Kaye D, Merselis JG, Hook EW. Susceptibility of *Salmonella* species to four antibiotics. *New Eng J Med* 1963;1084-1086.
85. Gill FA, Hook EW. *Salmonella* strains with transferable antimicrobial resistance. *JAMA* 1966;198:1267-1269.
86. Farrar WE, Eidson M. Antibiotic resistance in *Shigella* mediated by R factors. *J Infect Dis* 1971;123:477-484.
87. Neu HC, Cherubin C E, Longo ED, Winter J. Antimicrobial resistance of *Shigella* in New York city in 1973 *Antimicrob Agents Chemother* 1975;7: 833-835.

# LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS EN AMÉRICA LATINA: IMPORTANCIA DE LOS PROGRAMAS ARTEMIS Y RESIST NET

*Grupo Colaborativo Resist Net*

---

*El proyecto Artemis se diseñó para eliminar una serie de problemas intrínsecos asociados con los estudios de vigilancia internacionales, como la falta de métodos estandarizados para realizar las pruebas, número limitado de cepas y de sitios para los estudios y validación de la información. Este estudio aplicó un método uniforme para las pruebas de sensibilidad, y reactivos y materiales estandarizados. De las cepas estudiadas, 10% se validaron en un laboratorio central, donde se conservaron para referencia e investigaciones futuras. El proyecto Artemis, que se inició en enero de 1997 y finalizó en junio de 1998, se concibió como un estudio global de vigilancia in vitro de los patrones de resistencia a diversos antimicrobianos en múltiples países. De América Latina participaron 10 países y un total de 30 hospitales. Cada centro recolectó 190 cepas de bacterias grampositivas o gramnegativas aerobias o anaerobias facultativas y 100 cepas en total de las siguientes bacterias: Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes y bacterias de crecimiento difícil, tales como Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae y Moraxella catarrhalis. Se obtuvo un total de 7.300 cepas de diversos tipos de infecciones en el período antes señalado. Esta es la información que aquí se analiza.*

*Inspirado en Artemis surgió el proyecto Resist Net, que se inició en abril de 1998 y también se describe en este trabajo. Este es un proyecto multicéntrico internacional, en el cual participaron 11 países. En mayo de 1999 había un total de 131 centros participando en el proyecto. El diseño es de más largo plazo. Se introdujeron algunos cambios, como la utilización del método de difusión en disco (Kirby-Bauer-Sherry). Al igual que Artemis, Resist Net surgió como un programa de vigilancia continua de los patrones de sensibilidad de los agentes patógenos más comunes, tanto en la comunidad como en los hospitales.*

*Hasta el primero de noviembre de 1998 se había obtenido un total de 26.999 cepas en todos los países participantes. En mayo de 1999 el total de cepas colectadas ya era de 84.044. La información que sigue es de carácter parcial y representa únicamente el análisis global de abril a septiembre de 1998 de los microorganismos más comúnmente aislados en este lapso y cuya importancia epidemiológica y clínica es de relevancia actual.*

## INTRODUCCIÓN

El fenómeno de la resistencia a diferentes antibióticos y antimicrobianos ha sido un tema común y de gran importancia en los diferentes foros científicos en los últimos 10 años. Aunque dicho fenómeno se describió por primera vez en la década de 1940, a raíz de la descripción de una cepa de *Staphylococcus aureus* productora de  $\beta$ -lactamasas, la comunidad científica ha sido testigo del advenimiento de nuevos antibióticos de diferentes clases. Cepas de agentes infecciosos que inicialmente son sensibles a estos fármacos en poco tiempo se vuelven resistentes a los mismos. Dicho fenómeno ha sido informado en todos los países del orbe. En la actualidad existen cepas de *Staphylococcus aureus* que solo son sensibles a vancomicina. De adquirir estas cepas genes que le confieran resistencia a ese antibiótico, por ejemplo de *Enterococcus*, pronto estaríamos en una situación parecida a la de la etapa previa al descubrimiento de los antibióticos.

En algunos países y regiones como los Estados Unidos de América, Canadá y Europa, la resistencia a diversas clases de antibióticos o a fármacos antimicrobianos específicos es más o menos bien conocida. No obstante, los especialistas del tema han señalado que aún falta mucho por conocer y describir. En otras regiones, tales como el continente africano, el sudeste asiático y América Latina, la resistencia antimicrobiana es poco conocida o no se sabe con exactitud la magnitud de los patrones de resistencia de la gran mayoría de las bacterias, ya sea de adquisición en la comunidad o en los hospitales. Ha habido intentos de describir lo que sucede en los países latinoamericanos. Sin embargo, dada la escasez de datos y publicaciones regulares con información actualizada, es difícil sacar conclusiones (1-3).

Los estudios nacionales e internacionales de vigilancia de la resistencia antimicrobiana han contribuido a comprender este problema (4-7). Estos sistemas de observación han informado sobre los patrones de susceptibilidad de un

número variado de agentes patógenos e investigado las diferencias demográficas y geográficas de la eficacia in vitro de numerosos fármacos antimicrobianos. Los datos generados por estos estudios deben interpretarse con cautela, ya que las diferencias locales pueden enmascarse en la información nacional (8). Otro problema es que la información generada en un país no puede aplicarse a otros, dado que las condiciones de ambos pueden ser diferentes. El proyecto Artemis se diseñó para eliminar una serie de problemas intrínsecos asociados con los estudios de vigilancia internacionales, por ejemplo, la falta de métodos estandarizados para realizar las pruebas (9), número limitado de cepas y de sitios (10) y validación de la información local. El estudio Artemis utilizó un método uniforme para realizar las pruebas de sensibilidad (Etest<sup>®</sup>), además de reactivos y materiales estandarizados. De las cepas estudiadas, 10% se validaron en un laboratorio central,<sup>1</sup> donde se conservaron para referencia e investigaciones futuras.

Inspirado en este proyecto surgió el proyecto Resist Net, que se inició en abril de 1998 y se describe más adelante. Al capitalizarse la experiencia de Artemis, se pudo diseñar un nuevo estudio a más largo plazo. Se introdujeron algunos cambios, como la utilización de un método más práctico y accesible, como es el de difusión en disco (Kirby-Bauer-Sherry).

## PROYECTO ARTEMIS<sup>2</sup>

El proyecto Artemis fue concebido como un estudio global de vigilancia in vitro de los patrones de resistencia a diversos antimicrobianos en múltiples países (11). De América Latina participaron 10 países y un total de 30 hospitales.

El proyecto se inició en enero de 1997 y finalizó en junio de 1998. Los países participan-

<sup>1</sup> International Health Management Associates, Mount Pleasant, Illinois, Estados Unidos de América.

<sup>2</sup> La mayor parte de la información aquí referida fue publicada en la *Revista Panamericana de Infectología*, Volumen 2, pp. 68-75, año 1999.

tes fueron: Argentina (6 centros), Brasil (5 centros), Chile (1 centro), Colombia (4 centros), Ecuador (1 centro), Guatemala (1 centro), México (5 centros), Perú (1 centro), Uruguay (1 centro) y Venezuela (5 centros). En el Cuadro 1 se presenta el número y la distribución porcentual de los aislamientos por país.

## Materiales y método

A todos los laboratorios que participaron en el proyecto se les solicitó recolectar un mínimo de 290 cepas clínicas de aislamiento reciente, ya sea de origen comunitario u hospitalario. No se aceptaron cepas duplicadas. Cada cepa se identificó hasta el nivel de especie y se sometió a estudios de sensibilidad antimicrobiana en el mismo centro de recolección. Se registró también información demográfica que incluyó el tamaño del hospital, la localización del paciente y la fuente de la infección. Cada centro recolectó 190 cepas de bacterias grampositivas o gramnegativas aerobias o anaerobias facultativas y 100 cepas en total de las siguientes bacterias: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y bacterias de crecimiento difícil, tales como *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*. Se evaluó la resistencia antimicrobiana de todas las cepas aisladas utilizando el método de Etest® (AB BIODISK, Solna, Suiza), de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Se utilizó un panel de antimicrobianos que incluyó trovafloxacin, ciprofloxacino, amoxicilina-clavulanato, ampicilina-sulbactam, cefoperazona-sulbactam, cefaclor, ceftazidima, ceftriaxona y cefuroxima. Asimismo, se sometieron a la prueba de resistencia a la metilicina todas las cepas aisladas de *S. aureus*; las de *S. pneumoniae*, para resistencia a la penicilina y las de *H. Influenzae* y *M. catarrhalis*, para producción de  $\beta$ -lactamasas. Un laboratorio central (International Health Management Associates, Mount Pleasant, Illinois, EUA) se encargó de suministrar todas las tiras de Etest® y los medios de cultivo. Las cepas aisladas fueron enviadas a este

laboratorio y congeladas para investigaciones futuras. Todos los resultados están contenidos en una base de datos centralizada diseñada para este proyecto.

Se llevó a cabo un proceso de validación en el laboratorio central, donde 10% de los aislamientos fueron reidentificados y la concentración inhibitoria mínima (CIM) evaluada mediante el método de referencia de dilución en microtubo, de acuerdo con los procedimientos recomendados por el Comité Nacional de Estándares de Laboratorios Clínicos (*National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS*) (12). Cuando la tasa de discrepancia fue superior a 10%, las pruebas de laboratorio se repitieron. A cada laboratorio local se le solicitó también que realizara pruebas de control de calidad a intervalos mínimos de una semana usando las cepas estándar de control ATCC para *S. pneumoniae* # 49619, *H. influenzae* # 49247, *Escherichia coli* #25922, *S. aureus* #29213, *Pseudomonas aeruginosa* #27853 y *Enterococcus faecalis* #29212. El punto de corte que se usó para determinar la susceptibilidad de los agentes patógenos a los antimicrobianos se basó en las pautas aprobadas por NCCLS (12) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los Estados Unidos.

## Resultados

Se obtuvo un total de 7.300 cepas de diversos tipos de infecciones en el período antes señalado. El primer análisis de esta información se hizo exclusivamente con las cepas aisladas de infecciones de las vías respiratorias, de las cuales se obtuvieron 3.707, tanto de aislamientos comunitarios como de hospital. Esta es la información que aquí se presenta. Hubo un franco predominio de las cepas aisladas en la comunidad.

La distribución de las cepas aisladas puede verse en detalle en el Cuadro 1 y fue como sigue: 861 cepas de *S. pneumoniae* (23%), 867 de *S. aureus* (23%), 672 de *H. influenzae* (18%), 546 de *P. aeruginosa* (15%), 453 de *Klebsiella pneumoniae* (12%) y 308 de *M. catarrhalis* (8%).

**CUADRO 1. Número de aislamientos clínicos de las vías respiratorias en América Latina y distribución porcentual por país, entre enero de 1997 y junio de 1998. Estudio Artemis**

Agente patógeno	Número de aislamientos (%)										Total
	Argentina	Brasil	Chile	Colombia	Ecuador	Guatemala	México	Perú	Uruguay	Venezuela	
<i>Haemophilus influenzae</i>	125 (18,6)	114 (17,0)	38 (5,7)	108 (16,1)	63 (9,4)	3 (0,5)	79 (11,7)	26 (3,9)	27 (4,0)	89 (13,2)	672
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	116 (25,6)	70 (15,5)	17 (3,8)	55 (12,1)	19 (4,2)	8 (1,8)	68 (15,0)	–	9 (2,0)	91 (20,1)	453
<i>Moraxella catarrhalis</i>	99 (32,1)	45 (14,6)	10 (3,2)	17 (5,5)	12 (3,9)	–	28 (9,1)	31 (10,1)	32 (10,4)	34 (11)	308
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	138 (25,3)	96 (17,6)	19 (3,5)	58 (10,6)	20 (3,7)	24 (4,4)	60 (11)	10 (1,8)	21 (3,8)	100 (18,3)	546
<i>Staphylococcus aureus</i> metilino sensible	135 (17,2)	125 (16,0)	25 (3,2)	133 (17,0)	21 (2,7)	30 (3,8)	104 (13,3)	25 (3,2)	19 (2,4)	166 (21,2)	783
<i>Staphylococcus aureus</i> metilino resistente	23 (27,3)	26 (30,9)	–	9 (10,7)	5 (5,9)	–	8 (9,5)	–	3 (3,6)	10 (11,9)	84
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	210 (24,4)	123 (14,3)	40 (4,6)	119 (13,8)	20 (2,3)	4 (0,5)	131 (15,2)	23 (2,7)	38 (4,4)	153 (17,8)	861

La mayoría de las cepas de *H. influenzae* y *M. catarrhalis* fueron sensibles a los antibióticos probados (> 97%). Un poco menos de 3% de estos aislamientos fueron resistentes a trovafloxacin, ciprofloxacino, ampicilina-sulbactam, amoxicilina-sulbactam, cefoperazona-sulbactam, ceftazidima y ceftriaxona.<sup>3</sup> Solo 9% de las cepas de *H. influenzae* fueron resistentes a cefaclor y 10% de las cepas de *M. catarrhalis* fueron resistentes a cefuroxima.

Del total de 861 cepas de *Streptococcus pneumoniae*, solo 643 se sometieron a pruebas de sensibilidad a la penicilina. De ellas, 524 (81,5%) fueron sensibles y 119 (18,5%), resistentes. De las cepas resistentes, 66 tenían resistencia intermedia (55,4%) y 53 (44,6%) eran altamente resistentes. Del total de cepas de *S. pneumoniae* investigadas en cuanto a su resistencia a penicilina, 66 (10,2%) tenían sensibilidad intermedia a la penicilina y 53 (8,2%) eran altamente resistentes a ese mismo fármaco (Cuadro 2).

Más de 99% de las cepas de *S. pneumoniae* fueron susceptibles a trovafloxacin, al margen de su sensibilidad a penicilina (CIM<sub>90</sub> 0,25 mg/L). Ciprofloxacino fue el fármaco menos activo contra *S. pneumoniae* con una CIM<sub>90</sub> de 3,0 mg/L. Las cefalosporinas de segunda generación (cefaclor y cefuroxima), y las de tercera generación (ceftazidima, ceftriaxona y cefoperazona-sulbactam) fueron potentes contra la mayoría de las cepas de *S. pneumoniae*. Las CIM<sub>90</sub> fueron de 32, 4, 24, 1 y 2, respectivamente (Cuadro 3). La prevalencia de *S. pneumoniae* resistente a penicilina fue de 27% en Argentina, 21% en México, 15% en Colombia, 11% en Venezuela y 3% en Brasil. Dado el escaso número de cepas recolectadas en los otros países, no es posible sacar conclusiones en cuanto a la prevalencia de resistencia a la penicilina de *S. pneumoniae* (Cuadro 4).

La prevalencia de *Haemophilus influenzae* β-lactamasa positivo en todo el estudio fue de 16%, pero tuvo variaciones entre los diversos países: fue de 22% o más en Argentina, México y Uruguay; entre 15% y 19% en Brasil, Chile y Venezuela y menos de 10% en Colombia, Ecuador y Perú (véase el Cuadro 4). La frecuencia global de *M. catarrhalis* lactamasa positivo fue de 76%; la más baja se encontró en Perú y Venezuela, con 9% y 15%, respectivamente. Entre los demás países esta frecuencia fluctuó de 79% a 100%.

Se aislaron en total 867 cepas de *Staphylococcus aureus* en los países participantes en el estudio. De estos aislamientos, 84 (9,7%) fueron meticilino-resistentes. Todos los agentes antimicrobianos ensayados tuvieron un grado de actividad comparable (>90%) contra las cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes (véase el Cuadro 3), con la excepción de ceftazidima y ceftriaxona que mostraron sensibilidad de 24% y 76%, respectivamente.

En cuanto a *Klebsiella pneumoniae*, de las 453 cepas aisladas, 407 (90%) fueron sensibles a las dos quinolonas probadas y 84% resultó sensible a cefoperazona-sulbactam. Entre 40% y 60% de las cepas mostraron sensibilidad al resto de los antibióticos (véase el Cuadro 3). La sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* a los antibióticos con actividad contra *Pseudomonas* (ciprofloxacino, ceftazidima y cefoperazona-sulbactam y trovafloxacin) fue similar, con fluctuaciones de entre 63% y 68%. La resistencia a ciprofloxacino, ceftazidima, cefoperazona-sulbactam y trovafloxacin varió en los diferentes países, entre 66,7% y 48,6% en México y Argentina, 70,7% a 59,6% en Colombia y 82,3% a 70,8% en Brasil y Venezuela (Cuadro 5).

## PROGRAMA RESIST NET

Al igual que Artemis, Resist Net surgió como un programa de vigilancia continua de los patrones de sensibilidad de los agentes patógenos más comunes, tanto en la comunidad como en los hospitales. También influyó

<sup>3</sup> Este mismo fenómeno en cuanto a cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima y ceftriaxona) ha sido observado por diferentes investigadores en el estudio de Resist Net (véase más adelante). Esta información se comentó en la pasada reunión del grupo en la ciudad de Antigua, Guatemala (mayo de 1999) y se buscará su confirmación.

**CUADRO 2. Actividad comparativa in vitro contra cepas de *Streptococcus pneumoniae* sensibles y resistentes a la penicilina. Estudio Artemis**

Antimicrobiano	Sensible (CIM $\leq$ 0,06 mg/L) n=524 (81,5%)		Resistencia nivel intermedio (CIM=1 mg/L) n=66 (10,3%)		Resistencia de alto nivel (CIM $\geq$ 2 mg/L) n=53 (8,2%)	
	CIM <sub>90</sub>	Porcentaje de susceptibilidad	CIM <sub>90</sub>	Porcentaje de susceptibilidad	CIM <sub>90</sub>	Porcentaje de susceptibilidad
Trovafloxacin	0,25	99,6	0,5	100	0,38	100
Ciprofloxacino	2	N/D	2	N/D	2	N/D
Cefaclor	1	N/D	24	N/D	>256	N/D
Ceftazidima	1,5	N/D	16	N/D	64	N/D
Ceftriaxona	0,094	97,7	1	87,7	3	24,5
Cefuroxima	0,25	95,6	2	68,2	12	11,3
Amoxicilina-clavulanato	0,047	97,5	1	84,4	2	32,1
Ampicilina-sulbactam	0,094	N/D	1,5	N/D	8	N/D
Cefoperazona-sulbactam	0,38	N/D	2	N/D	4	N/D

N/D = No determinado.

**CUADRO 3. Susceptibilidad in vitro de agentes patógenos respiratorios en América Latina, por agente infeccioso. Estudio Artemis**

Antimicrobiano	<i>Haemophilus influenzae</i> (n=672)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=453)	<i>Morella catarrhalis</i> (n=308)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=546)	<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Streptococcus pneumoniae</i> (n=861)
					meticilino sensible (n=783)	meticilino resistente (n=84)	
Trovafloxacin							
Susceptibilidad (%)	99,9	91,8	99,3	62,5	99,2	90,5	99,5
CIM <sub>90</sub>	0,064	1,5	0,125	32	0,064	2	0,38
Ciprofloxacino							
Susceptibilidad (%)	98,1	90,9	96,7	65,7	95,2	41,5	N/D*
CIM <sub>90</sub>	0,047	1,0	0,25	32	0,5	32	3
Cefaclor							
Susceptibilidad (%)	90,9	50,9	99,0	0,8	94,6	26,8	N/D*
CIM <sub>90</sub>	8	256	2	256	4	256	32
Ceftazidima							
Susceptibilidad (%)	97,2	62,1	97	66,2	23,6	1,2	N/D*
CIM <sub>90</sub>	0,75	256	2	256	32	256	24
Ceftriaxona							
Susceptibilidad (%)	99,6	61,5	99	3,1	76,3	14,6	87,5
CIM <sub>90</sub>	0,032	32	1	32	32	32	1
Cefuroxima							
Susceptibilidad (%)	97,8	46,4	90,1	1	95,2	28,6	78,9
CIM <sub>90</sub>	2	256	4	256	3	256	4
Amoxicilina-Clavulanato							
Susceptibilidad (%)	99,1	46,3	100	2,1	95,5	32,9	86,8
CIM <sub>90</sub>	1,5	256	0,75	256	3	64	1
Ampicilina-Sulbactam							
Susceptibilidad (%)	97	41,4	100	3,6	96,4	41,7	80,8
CIM <sub>90</sub>	1,5	256	0,75	256	4	48	1,5
Cefoperazona-Sulbactam							
Susceptibilidad (%)	N/D*	83,8**	100	67,6**	97,9**	43,4**	N/D*
CIM <sub>90</sub>	0,5	32	1	128	4	256	2

\* NCCLS no ha determinado los puntos de corte.

\*\*Adaptado a partir de los puntos de corte de la cefoperazona según NCCLS.

**CUADRO 4. Distribución porcentual de cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Haemophilus influenzae* productor de  $\beta$ -lactamasa y *Moraxella catarrhalis* productor de  $\beta$ -lactamasa, por país. Estudio Artemis**

País	<i>S. pneumoniae</i>			<i>S. aureus</i>			<i>H. influenzae</i>			<i>M. catarrhalis</i>		
	Resistencia a penicilina			Resistencia a meticilina			$\beta$ lactamasa			$\beta$ lactamasa		
	Total	No.	%	Total	No.	%	Total	No.	%	Total	No.	%
Argentina	165	45	27	158	23	15	123	29	24	92	86	93
Brasil	98	3	3	151	26	17	93	18	19	39	33	85
Chile	33	14	42	25	-	-	38	6	16	10	10	100
Colombia	86	13	15	142	9	6	102	6	6	17	16	94
Ecuador	16	2	13	26	5	19	62	4	6	12	10	83
Guatemala	4	-	-	30	-	-	3	-	-	-	-	-
México	100	21	21	112	8	7	72	16	22	24	19	79
Perú	6	1	17	25	-	-	13	1	8	22	2	9
Uruguay	34	9	26	22	3	13	27	7	26	32	31	97
Venezuela	103	11	11	176	10	6	72	11	15	27	4	15
Total	645	119	18	867	84	10	605	98	16	275	211	76

- = Cantidad cero.

la necesidad de contar con una gran base de datos realmente confiable. La propuesta inicial fue de incluir el mayor número de países y centros de América Latina y recolectar en un año un total de 60.000 a 80.000 cepas. Estas cepas fueron sometidas a pruebas de sensibilidad por el método de difusión en disco. Todos los centros trabajaron siguiendo la metodología de difusión en disco de acuerdo con las normas dictadas por NCCLS (12a). Se ini-

ció la recolección de cepas en abril de 1998 y la primera fase finalizó en abril de 1999.

El control de calidad externo del estudio estuvo a cargo del laboratorio de investigaciones microbiológicas del Hospital Brigham and Women's de Boston, Massachusetts (el Dr. Thomas O'Brien coordinó esta parte del estudio). Se enviaron cepas problema a cada coordinador de país tres veces al año para ser distribuidas en los centros y ser identificadas al

**CUADRO 5. Patrón de susceptibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* en América Latina (CIM mg/L y porcentaje de susceptibilidad), según fármaco antimicrobiano, por país. Estudio Artemis**

Antimicrobiano	Argentina (n=138)	Brasil (n=96)	Chile (n=19)	Colombia (n=58)	Ecuador (n=20)	Guatemala (n=24)	México (n=60)	Perú (n=10)	Uruguay (n=21)	Venezuela (n=100)
<b>Trovafloxacin</b>										
Susceptibilidad (%)	48,6	71,9	52,6	63,8	60	72	66,7	40	57,1	82
CIM <sub>90</sub>	32	32	32	32	8	6	32	32	32	32
<b>Ciprofloxacino</b>										
Susceptibilidad (%)	49,3	70,8	42,1	65,5	85	91,3	65	20	65	82
CIM <sub>90</sub>	32	32	32	32	2	1	32	32	32	32
<b>Ceftazidima</b>										
Susceptibilidad (%)	64	72,9	73,7	70,7	40	66,7	53,3	60	52,4	76
CIM <sub>90</sub>	256	96	256	64	256	64	256	48	256	96
<b>Cefoperazona-sulbactam</b>										
Susceptibilidad (%)	59,1	82,3	89,5	59,6	40	75	59,3	60	52,4	78
CIM <sub>90</sub>	96	64	32	128	256	48	256	256	128	64

nivel de género y especie; las cepas se sometieron a prueba con determinados antibióticos y se notificaron los halos de inhibición. Los informes se hacían al coordinador de país, quien a su vez informaba al coordinador del control de calidad externo. El coordinador del país o la persona que él o ella designó realizó auditorías periódicas para verificar el control interno de la calidad. En estas auditorías colaboró la Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud.

Para realizar el estudio se preparó un manual de procedimientos y control de calidad siguiendo las normas del NCCLS para la ejecución de las pruebas de sensibilidad; el manual también incluye los pasos a seguir para que el control de calidad interno sea adecuado. El manual se reprodujo y fue distribuido a todos los centros participantes. Entre los múltiples temas descritos en dicho manual figuran la selección del medio, cepas control, almacenamiento de discos, preparación y estandarización del inóculo, duración y condiciones de la incubación, lectura e interpretación de los resultados. El manual se preparó siguiendo los lineamientos publicados por NCCLS, el Colegio Estadounidense de Patólogos (American College of Pathologists) y la Sociedad Estadounidense de Microbiología (American Society for Microbiology, ASM).

En el proyecto Resist Net participaron los siguientes países con el número de centros que figura entre paréntesis: Argentina (31), Brasil (10), Chile (5), Colombia (6), Costa Rica (1), Ecuador (3), Guatemala (1), México (13), Perú (3), Uruguay (7) y Venezuela (7). El total de centros participantes era de 87 en noviembre de 1998. En mayo de 1999 había un total de 131 centros participando en el proyecto. En la segunda fase se integrarán más centros.

## Método

**Organización:** El programa tiene un coordinador general y está patrocinado por laboratorios Pfizer. Cada país cuenta con un grupo de investigadores en diversos centros y un

coordinador de país, quien es el encargado de determinar los laboratorios que cumplen con los requisitos para participar en el programa; seleccionar aquellas bacterias que no estén especificadas en el protocolo y que deben ser sometidas a pruebas con diferentes antimicrobianos; seleccionar agentes antimicrobianos que no sean los señalados como obligatorios en el protocolo; preparar informes locales; verificar el control de calidad interno de los laboratorios participantes; hacer reuniones con los otros investigadores locales; analizar la información generada; limpiar las bases de datos, y realizar algunas otras funciones. Los laboratorios participantes debían cumplir con los estándares de calidad y estar actualizados en la ejecución de las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos por el método de difusión en disco, así como tener la capacidad de recibir cepas bacterianas de aislamientos clínicos de la comunidad o de hospitales. Asimismo, estos laboratorios fungieron como representantes de su respectiva región o país. Se aceptaron como estándares internacionales para la ejecución de los procedimientos de laboratorio aquellos generados por la ASM, el Colegio Estadounidense de Patólogos y NCCLS.

Se utilizó el programa de computación WHONET para recoger los datos generados durante el proyecto. Dicho programa es de distribución gratuita y ha sido utilizado y validado con anterioridad (13, 14). Pfizer se encargó de hacer llegar dicho programa a todos los coordinadores de país y centros participantes. WHONET sirve para registrar la siguiente información: identificación del paciente, edad, sexo, datos de los especímenes clínicos, servicio o pabellón de donde procede el aislamiento, si se trata de un paciente de consulta externa u hospitalizado, tipo de microorganismo (género y especie), puntos de corte y diámetro de la zona de inhibición en milímetros para cada antibiótico probado.

Los laboratorios participantes acordaron seguir el método y los lineamientos propuestos por NCCLS para las pruebas de sensibilidad por difusión en disco (Kirby-Bauer-

Sherry) publicadas en 1997 y atenerse a las actualizaciones que siguiesen (12a). Las mediciones siempre se informaron en milímetros y los diámetros de inhibición fueron medidos por regla, calibrador manual o semiautomático o por el método de lectura BIOMIC. Asimismo, se llevó a cabo una actualización constante acerca del método arriba señalado. No se aceptaron lecturas clasificadas como sensible, de sensibilidad intermedia o resistente.

Las cepas-control utilizadas fueron: *E. coli* ATCC 25922; *P. aeruginosa* ATCC 27853; *S. aureus* ATCC 25923; *E. faecalis* ATCC 29212; *E. coli* ATCC 35218; *N. gonorrhoeae* ATCC 49226; *H. influenzae* ATCC 49247; *H. influenzae* ATCC 49766, y *S. pneumoniae* ATCC 49619. La cepa de *E. coli* ATCC 35218 productora de  $\beta$ -lactamasa se recomendó solamente para el control de calidad de los discos que contuvieran la combinación "β-lactámico - Inhibidor de β-lactamasa", inhibidores entre los cuales se encuentran el ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam.

Todas las bacterias aisladas en el laboratorio fueron identificadas hasta el grado de género y especie. Todos los centros participantes realizaron pruebas de sensibilidad de las siguientes bacterias aisladas de la comunidad: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, otros estreptococos beta hemolíticos, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Escherichia coli* causante de infección gastrointestinal y otras bacterias enteropatógenas, tales como *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio cholerae*. Asimismo, se incluyeron otro tipo de bacterias patógenas, como *Neisseria gonorrhoeae* y *Neisseria meningitidis*. Al igual que en el proyecto Artemis, no se permitió incluir aislamientos duplicados. Sí se permitió incluir aislamientos secuenciales, pero no repetidos, de hemocultivos y líquidos estériles.

También se obtuvieron cepas aisladas de enterobacterias, *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas* spp. y otras bacterias no fermentadoras (por ejemplo, *Acinetobacter* y *Stenotrophomonas*), de los diferentes servicios de los hospitales participantes. En el caso específico de

*Pseudomonas* y otras bacterias no fermentadoras, las pruebas de sensibilidad se llevaron a cabo por el método de microdilución.

Las fuentes de aislamiento más comunes fueron: vías respiratorias, abdomen, tracto genitourinario, heridas quirúrgicas y no quirúrgicas. Toda bacteria aislada de abscesos o de líquidos y tejidos considerados estériles (sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural) fue identificada y sometida a pruebas de sensibilidad. El mínimo de cepas que debía obtenerse por cada centro participante fue de 75 por mes.

Cada país analizó los patrones epidemiológicos y de resistencia a los antimicrobianos seleccionados para las pruebas de rutina. Se determinó que se probarían obligatoriamente al menos siete antimicrobianos con cada bacteria aislada (Cuadro 6) y se incluyeron entre estos los propuestos en las normas de NCCLS (12a). Se incluyó trovafloxacino en diversos paneles como una cortesía para Pfizer. En el Cuadro 6 se pueden ver las bacterias y los antibióticos obligatorios. Se aceptó que podían probarse otros cinco antibióticos que no fueran los obligatorios con cada bacteria y en este caso la selección de antimicrobianos quedó a cargo del coordinador de cada país, siempre y cuando existiera una base racional para su elección. Se probó un máximo de 12 antimicrobianos por cepa.

Durante el estudio se realizaron otras pruebas, como la de nitrocefina, para detectar beta-lactamasas en *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, *S. aureus* y *Enterococcus* spp. de origen no urinario. Asimismo, se hicieron pruebas para detectar beta-lactamasas de espectro extendido utilizando aztreonam, ceftazidima o cefotaxima, según lo indicado por NCCLS.

Hasta el primero de noviembre de 1998 se había obtenido un total de 26.999 cepas en todos los países participantes. Parte de esta información fue presentada durante la Conferencia Panamericana sobre Resistencia Antimicrobiana en las Américas realizada en Caraballeda, Venezuela del 2 al 4 de noviembre de 1998. En mayo de 1999 el total de cepas

**CUADRO 6. Antibióticos obligatorios a probarse en el estudio de Resist Net, según tipo de bacteria**

Bacteria	Antibióticos obligatorios						
<i>Haemophilus</i> spp.*	Ampicilina	Tmp/Smx**	Ceftriaxona	Trovafloxacino	Azitromicina	Cloranfenicol	Cefaclor
<i>S. pneumoniae</i>	Oxacilina	Eritromicina	Vancomicina	Tetraciclina	Trovafloxacino	Tmp/Smx	Cloranfenicol
<i>Enterococcus</i> spp.	Ampicilina	Vancomicina	Gentamicina***	Estreptomicina***	Trovafloxacino	Ampicilina/ Sulbactam †	Nitrofurantoina
<i>Staphylococcus</i> spp. ‡	Oxacilina	Penicilina	Vancomicina	Clindamicina	Azitromicina	Tmp/Smx	Trovafloxacino
<i>Streptococcus</i> spp., excepto <i>S. pneumoniae</i>	Ampicilina	Eritromicina	Vancomicina	Cloranfenicol	Clindamicina	Trovafloxacino	Ofloxacino
<i>N. gonorrhoeae</i>	Penicilina	Ciprofloxacino	Trovafloxacino	Ceftriaxona	Espectinomina	Azitromicina †††	Tetraciclina
Enterobacterias	Ampicilina	Cefalotina	Gentamicina	Trovafloxacino	Tmp/Smx	Ceftriaxona	Ampicilina/ Sulbactam
<i>Salmonella</i> spp. y <i>Shigella</i> spp.	Ampicilina	Cloranfenicol	Tmp/Smx	Ciprofloxacino	Ceftriaxona	Trovafloxacino	
<i>P. aeruginosa</i>	Piperacilina	Gentamicina	Ceftazidima	Cefoperazona	Imipenem	Ciprofloxacino	Aztreonam
<i>Acinetobacter</i> spp.	Gentamicina	Ceftazidima	Aztreonam	Imipenem	Amikacina	Ciprofloxacino	Ampicilina/ Sulbactam

\* Las pruebas de sensibilidad a *Haemophilus* spp. se llevan a cabo en medio HTM.

\*\*Tmp/Smx = Trimetoprima/Sulfametoxazol.

\*\*\* Gentamicina: Alto nivel (120 µg); Estreptomina (300 µg).

† Optativo y de acuerdo al criterio del investigador.

‡ Se consideró que en el caso de *Staphylococcus* se debía agregar la gentamicina a los siete antibióticos mencionados.

††† Optativo. No existía valor de corte al inicio del estudio.

colectadas ya era de 84.044. La información que sigue a continuación es la primera que se da a conocer; es de carácter parcial y representa únicamente el análisis global de abril a septiembre de 1998 de los microorganismos más comúnmente aislados en este lapso y cuya importancia epidemiológica y clínica es de relevancia actual. El análisis final de la base de datos completa de todos los microorganismos aislados, tanto por país como global, se publicará más adelante. Gran parte de la información aquí analizada se presentó en la 37.<sup>a</sup> reunión anual de la Infectious Disease Society of America (Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas) que se llevó a cabo del 18 al 22 de noviembre en la ciudad de Filadelfia, Estados Unidos.

### **SENSIBILIDAD DE *ESCHERICHIA COLI*, *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*, *SALMONELLA SPP.* Y *SHIGELLA SPP.* A DIVERSOS ANTIMICROBIANOS**

Se evaluó la sensibilidad de 10.687 cepas de *E. coli*, 2.347 cepas de *K. pneumoniae*, 403 cepas de *Salmonella spp.* y 819 cepas de *Shigella spp.* aisladas de diversos especímenes clínicos. Los patrones de sensibilidad de estas cepas se investigaron en relación con los siguientes antimicrobianos:

- *Salmonella spp.* y *Shigella spp.*: ampicilina, ceftriaxona, ciprofloxacino, cloranfenicol, trimetoprima/sulfametoxazol y trovafloxacino.
- *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*: ampicilina, ampicilina-sulbactam, cefalotina, ceftriaxona, ciprofloxacino, gentamicina, imipenem, trimetoprima/sulfametoxazol y trovafloxacino.

Para *E. coli*, los medicamentos con mayor actividad fueron imipenem, gentamicina, trovafloxacino y ceftriaxona, que mostraron tasas de resistencia de 0%, 8,9%, 10,5% y 2,9%, respectivamente. Contra *K. pneumoniae* los antimicro-

bianos de mayor actividad fueron imipenem y trovafloxacino (0,3% y 6,7% de resistencia). En el caso de *Salmonella spp.* y *Shigella spp.* los fármacos de más actividad fueron ciprofloxacino y trovafloxacino (tasas de resistencia de 0 a 0,9%). Todas las cepas de *Shigella spp.* fueron sensibles a ceftriaxona. Solamente en Argentina se detectaron cepas de *Salmonella spp.* resistentes a ceftriaxona; estas se aislaron durante un brote de salmonelosis.

### **SENSIBILIDAD DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, *STAPHYLOCOCCUS COAGULASA NEGATIVO* Y *ENTEROCOCCUS SPP.* A DIVERSOS ANTIMICROBIANOS**

Como se ha referido con anterioridad, 11 países participaron en la red. Para fines de análisis de la información de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativo* (SCN) y *Enterococcus spp.* se dividieron los países en tres grupos: grupo 1: Argentina, Chile, Perú y Uruguay; grupo 2: Brasil, y grupo 3: Colombia, Costa Rica, Ecuador, Guatemala, México y Venezuela.

Los aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina (SARM) fueron más comunes en los grupos 1 y 2 y estuvieron asociados con mayor frecuencia con resistencia a gentamicina (grupo 1, 91%; grupo 2, 99%; y grupo 3, 41%). Las cepas de SCN fueron muy resistentes a casi todos los antimicrobianos analizados. Entre las cepas de *Enterococcus* (n=1.832), la resistencia de alto grado se presentó con más frecuencia ante la estreptomina que ante la gentamicina, en particular en Chile y México. Los porcentajes de resistencia de *Enterococcus* a trovafloxacino y ciprofloxacino fueron de 27% y 63%, 12% y 51% y 24 % y 74% para los grupos 1, 2 y 3, respectivamente. El trovafloxacino tuvo mejor actividad que el ciprofloxacino contra todas las especies analizadas, con notable actividad contra *S. aureus* resistente a metilina. No se detectaron cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a vancomicina. En esta fase del estudio se detectaron

solo unas cuantas cepas de *Enterococcus* (grupo 1, 2%; grupo 2, 2% y grupo 3, 11%) resistentes a vancomicina (Cuadro 7).

### SENSIBILIDAD DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* Y *ACINETOBACTER BAUMANII* A DIVERSOS ANTIMICROBIANOS

Se analizaron 6.891 aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* y 1.322 de *Acinetobacter baumannii* para determinar su patrón de resistencia a diversos antimicrobianos utilizados en su manejo. Solo se analizó un aislamiento por paciente. Los patrones de sensibilidad de estas cepas se investigaron con respecto a los siguientes antimicrobianos:

- *Pseudomonas aeruginosa*: amikacina, aztreonam, ceftazidima, ciprofloxacino, gentamicina, imipenem y piperacilina.
- *Acinetobacter baumannii*: amikacina, ceftazidima, ciprofloxacino, gentamicina e imipenem. En este análisis no se incluyó la información de ampicilina/sulbactam.

La tasa de resistencia de *P. aeruginosa* fue de más de 20% en Argentina, Brasil, México,

Guatemala y Uruguay; la más baja se presentó en Costa Rica. La tasa más alta de resistencia a gentamicina se obtuvo en el Ecuador (57%) y fue de más de 35% en Brasil, Colombia, Guatemala, Perú, Argentina y México; nuevamente la tasa más baja se obtuvo en Costa Rica. La resistencia a ceftazidima fue mayor en Venezuela (29%), México (25%) y Brasil (21%) y menor en Costa Rica (4%) y Perú (5%). Para piperacilina se encontraron los siguientes valores: Ecuador, 46%; Venezuela, 36%; Brasil, 34%; México, 36%, Costa Rica, 11%. En tanto, para Aztreonam la resistencia fue alta en Colombia (20%), Ecuador (18%) y México (9%), y baja en Perú y Uruguay, donde alcanzó 6%.

La resistencia a imipenem fue más alta en Brasil (19%), Ecuador (15%), Argentina (14%), México y Uruguay (12% cada uno) y baja en Colombia, Guatemala y Perú. En cuanto a ciprofloxacino, se encontró una tasa de resistencia de 52%, 39%, 35% y 33% en Ecuador, Perú, Colombia y Brasil, respectivamente, y mínima en Costa Rica (9%).

*A. baumannii* mostró una elevada tasa de resistencia a amikacina y gentamicina: Argentina, 65% y 72%; Venezuela, 56% para ambos fármacos; México, 55% y 42%, y Brasil, 73% y 52%. La tasa más baja se presentó en el Uru-

**CUADRO 7. Porcentaje de resistencia de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulosa* negativo y *Enterococcus* spp. a diversos antimicrobianos según grupo de países. Estudio Resist Net**

Grupo*	Número	Porcentaje de resistencia													
		O	G	Z	D	X	A	S	GH	SH	N	C	T	V	
SA	1	3.275	39	38	38	31	22	-	-	-	-	-	29	5	0
	2	383	37	39	40	37	38	-	-	-	-	-	-	2	0
	3	1.529	26	16	30	24	14	-	-	-	-	-	26	4	0
SCN	1	1.603	64	42	44	32	37	-	-	-	-	-	25	14	0
	2	121	50	21	26	5	33	-	-	-	-	-	-	10	0
	3	1.386	69	48	56	44	50	-	-	-	-	-	36	23	0
E	1	827	-	-	-	-	-	8	7	24	31	8	63	27	2
	2	102	-	-	-	-	-	1	1	17	29	-	51	12	2
	3	903	-	-	-	-	-	12	11	17	43	6	74	24	11

\* Grupos de países: Grupo 1, Argentina, Chile, Perú y Uruguay; Grupo 2, Brasil; Grupo 3, Colombia, Costa Rica, Ecuador, Guatemala, México y Venezuela.

SA = *Staphylococcus aureus*; SCN = *Staphylococcus coagulosa* negativo; E = *Enterococcus*.

O, oxacilina; G, gentamicina; Z, azitromicina; D, clindamicina; X, trimetoprim/sulfametoxazol; A, ampicilina; S, ampicilina/sulbactam; GH, gentamicina 120 µg; SH, estreptomina 300 µg; N, nitrofurantoina; C, ciprofloxacino; T, trovafloxacino; V, vancomicina.

guay, donde fue de 21% para ambos antimicrobianos. La resistencia a ceftazidima fue alta en Argentina (63%), Brasil (63%), México (37%) y Uruguay (48%). La tasa más baja se obtuvo en Venezuela (9%). Para aztreonam la resistencia fue muy alta en toda la región: Uruguay, 92%; Argentina, 78%; Brasil, 72%, y México, 68%. La tasa de resistencia a imipenem fue alta en México (19%) y Venezuela (33%), mientras que en Brasil fue insignificante (2%). Se obtuvieron tasas de resistencia altas a ciprofloxacino en Argentina (78%), Brasil (76%) y Uruguay (62%), mientras que en México dicha tasa fue de 26%.

### **SENSIBILIDAD DE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*, *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* Y *MORAXELLA CATARRHALIS* DE AISLAMIENTOS RESPIRATORIOS A DIVERSOS ANTIMICROBIANOS**

Durante el período de abril a septiembre de 1998 se aislaron un total de 1.085 cepas de *Streptococcus pneumoniae*, 541 de *Haemophilus influenzae* (26% tipo b) y 304 de *Moraxella catarrhalis*. La resistencia a la penicilina de *Streptococcus pneumoniae* fue determinada por la prueba de difusión en disco, con un disco de oxacilina de 1 µg.

La resistencia global de *Streptococcus pneumoniae* a la penicilina fue de 38,2%. La resistencia a la eritromicina, trimetoprima/sulfametoxazol (tmp/smx), cloranfenicol, tetraciclina y trovafloxacino fue de 12,1%, 45,2%, 6,7%, 19,4% y 0,4%, respectivamente.

De todos los aislamientos de *Haemophilus influenzae*, 20,4% fueron resistentes a ampicilina. La resistencia al cloranfenicol, TMP/SMX y trovafloxacino fue de 8,5%, 22,4% y 0,2%, respectivamente. Un 13,5% de todos los aislamientos de *Haemophilus influenzae* tipo b dieron un halo de inhibición de aproximadamente  $\pm$  26 mm para el disco de 30 µg de ceftriaxona. No se llevaron a cabo otras pruebas para caracterizar este tipo de resistencia potencial en esta primera etapa del estudio.

En cuanto a *Moraxella catarrhalis*, 36% de los aislamientos fueron sensibles a ampicilina. No se identificaron cepas resistentes al trovafloxacino entre estos aislamientos.

### **COMENTARIO**

Artemis es el primer estudio en Latinoamérica que permitió recolectar un gran número de cepas de origen respiratorio en un corto período de tiempo. Sin embargo, como se puede observar en los Cuadros 1 y 4, en algunos países el número de aislamientos de algunas bacterias fue muy bajo, lo cual impide sacar conclusiones respecto al patrón de sensibilidad local. La mayoría de los sitios de recolección no obtuvieron un número significativo de cepas de *M. catarrhalis*, con la excepción de Argentina, donde se obtuvieron cerca de 100 cepas. Por el contrario, al menos cinco países enviaron un número significativo de cepas de *S. aureus*. El nivel detectado de resistencia a metilina fue de aproximadamente 6% en Colombia, México y Venezuela y 15% en Argentina y Brasil. En Chile, Guatemala y Perú no se obtuvieron cepas de *S. aureus* metilino-resistentes durante este muestreo.

Resist Net es un valioso sistema de vigilancia epidemiológica para la identificación de patrones de resistencia en América Latina. La investigación de nuevos mecanismos de resistencia potenciales puede surgir a partir de la información generada en programas de vigilancia epidemiológica como el aquí descrito.

Este estudio confirma que la resistencia bacteriana continúa siendo un gran problema en Latinoamérica, y subraya la necesidad de continuar con estos programas de vigilancia epidemiológica en forma ininterrumpida.

Entre los objetivos del estudio Resist Net está el contar con un número suficiente de cepas de los principales agentes patógenos en cada centro, país o región, para poder tener una idea más clara del fenómeno de la resistencia en América Latina. La primera fase de Resist Net deberá completarse a finales de 1999.

## REFERENCIAS

1. Casellas JM, Guzmán-Blanco M, Pinto ME. The sleeping giant: antimicrobial resistance. *Infect Dis Clin North Am* 1994; 8:29-45.
2. Amábile-Cuevas CF, Cabrera R, Fuchs LY, Valenzuela F. Antibiotic Resistance and Prescription Practices in Developing Countries: En: *Methods in Microbiology*. Academic Press, 1988 volume 27 pag. 587-94.
3. Calva JJ, Niebla-Pérez A, Rodríguez-Lemoine V, Santos JJ, Amábile-Cuevas CF. Antibiotic Usage and Antibiotic Resistance in Latin America. En: Amábile-Cuevas CF, ed. *Antibiotic Resistance: From Molecular Basics to Therapeutic Options*. New York: Chapman & Hall; 1996:73-97.
4. Felmingham D, Gruneberg RN. A multicentre collaborative study of the antimicrobial susceptibility of community-acquired, lower respiratory tract pathogens 1992-1993: The Alexander Project. *J Antimicrob Chemother* 1996;38 (Suppl):1-57.
5. Jones RN, Pfaller MA, Doern GV, Verhoff J, Jones M, Sader HS, Sentry Study Group. Initial report of a longitudinal, international antimicrobial surveillance study (SENTRY): Alarming resistance rates in monitored sites (68 Medical Centers) in the USA, Canada, South America and Europe. En: Abstracts of the 37<sup>th</sup> ICAAC. Toronto: American Society for Microbiology; 1997. (E109).
6. Doern GA, Brueggemann A, Holley HP Jr, Rauch AM. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* recovered from outpatients in the United States during the winter months of 1994 to 1995: results of a 30-center national surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1208-1213.
7. Lozano FY, Caicedo N, Cure N, et al. Multi-center assessment of antimicrobial resistance in Colombia among broad-spectrum  $\beta$ -lactam (BSBL) drugs. En: Abstracts of the 37<sup>th</sup> ICAAC. Toronto: American Society for Microbiology; 1997. (E94).
8. Koontz FP. A review of traditional resistance surveillance methodologies and infection control. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992;15 (Suppl 2):S43-S47.
9. Williams JD. Prospects for standardization of methods and guidelines for disc susceptibility testing. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9:496-501.
10. Schito GC, Mannelli S, Pesce A. Trends in the activity of macrolide and  $\beta$ -Lactam antibiotics and resistance development. *J Chemother* 1997; 9 (Suppl 3): 18-28
11. Pontani D, Washon H, Bouchillon S, Johnson J. Susceptibility of European respiratory tract isolates to trovafloxacin, ciprofloxacin, clarithromycin, azithromycin and ampicillin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:413-419.
12. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A4, 4<sup>th</sup> edition. NCCLS, Villanova, PA, 1997.
- 12a. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. Approved standard M2-A6, Vol. 17, No. 1, 6<sup>th</sup> edition. NCCLS, Villanova, PA, 1997.
13. Stelling JM, O'Brien TF. Surveillance of Antimicrobial Resistance: The WHONET Program. *Clin Infect Dis* 1997; 24(Suppl 1): S157-168.
14. O'Brien TF, Stelling J. WHONET: Removing Obstacles to the Full Use of Information about Antimicrobial Resistance. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996, 25: 163-168.

Los siguientes investigadores participaron en el proyecto Artemis para Latino América:

Dr. José María Casellas, Sanatorio San Lucas, San Fernando, Argentina; Dra. Liliana Clara, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina; Dr. Horacio López, Centro de Infectología, Buenos Aires, Argentina; Dr. Marcelo Marín, Centro de Estudios Infectológicos, Buenos Aires, Argentina; Dra. Alicia Rossi, Instituto Nacional de Microbiología, Buenos Aires, Argentina; Dra. Jorgelina Smayevsky, CEMIC, Buenos Aires, Argentina; Dr. Alfonso Barth, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil; Dr. Dilair Camargo de Souza, Hospital de Clínicas da UFPR - SAC, Curitiba-Parana, Brasil; Dr. Caio Mendes, Laboratorio Fleury, Sao Paulo, Brasil; Dra. Cassia Maria Zocolli, Laboratorio Medico Santa Luzia, Florianopolis, Brasil; Dr. Jorge Luiz Mello Sampaio, Lamina LTDA, Rio de Janeiro, Brasil; Dra. Valeria Prado, Unidad de Microbiología Oriente, Santiago, Chile; Dr. Jaime Robledo, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia; Dr. Juan Salazar, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia; Dr. Nhora Villegas de Merino, Hospital Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia; Dr. Antonio Carlos Jaramillo, Clínica San Pedro Claver - ISS, Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia; Dra. Jeannete Zurita, Hospital de Niños Baca Ortiz, Quito, Ecuador; Dr. César González Camargo, Laboratorio Clínico LACCEM, Guatemala, Guatemala; Dr. José Luis Arredondo García, Instituto Nacional de Perinatología, México D.F., México; Dr. Eduardo Rodríguez Noriega, Instituto de Patología Infecciosa y Experimental, Guadalajara, México; Dr. Corando Sáenz, Hospital Universitario Dr. José E. González "U.A.N.L.", Monterrey, México; Dr. José Ignacio Santos, Hospital Infantil de México, México D.F., México; Dr. Guillermo Ruiz Palacios, Instituto Nacional de la Nutrición, México D.F., México; Dr. Alejandro Colichón Yerosh, MEDLAB Cantella-Colichón S.A., Lima, Perú; Dr. Walter Pedreira, CASMU, Montevideo, Uruguay; Dr. Manuel Guzmán Blanco, Centro Médico de Caracas, Caracas, Venezuela; Dra. Zenaida Castillo, Hospital Universitario Angel Larralde, Valencia, Venezuela; Dr. Belisario Gallegos, Policlínica San Luis, Maracaibo, Venezuela; Dra. María Nuñez, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela; Dr. José A. Suárez, J. M. de los Ríos, Caracas, Venezuela.

El Grupo Colaborativo Resist Net está constituido por: Dr. Rubén Dario Orrantia Gradín, Médico del Equi-

po de Área de Trovan para Latinoamérica y Canadá, Pfizer.

Dr. Honorio Silva, Director de Operaciones Médicas para América Latina, Canadá, Pfizer.

Los siguientes investigadores participaron como coordinadores de país en el estudio Resist Net:

Dra. Alicia Rossi, Instituto Nacional de Microbiología, Buenos Aires, Argentina; Dr. Caio Mendes, Laboratorio Fleury, Sao Paulo, Brasil; Dra. Valeria Prado, Unidad de Microbiología Oriente, Santiago, Chile; Dr. Jaime Robledo, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia; Dr. Marco Herrera, Hospital Nacional de Niños; San José, Costa Rica; Dra. Jeannette Zurita, Hospital

de Niños Baca Ortiz, Quito, Ecuador; Dr. Carlos Mejía; Hospital Roosevelt; Ciudad de Guatemala, Guatemala; Dr. José Sifuentes Osorio, Instituto Nacional de la Nutrición, México D.F., México; Dr. Alejandro Colichón Yerosh, MEDLAB Cantella-Colichón S.A., Lima, Perú; Dr. Walter Pedreira, CASMU, Montevideo, Uruguay; Dr. Manuel Guzmán Blanco, Centro Médico de Caracas, Caracas, Venezuela. Otros Investigadores del estudio son: Dr. Marcelo Galas, Instituto Nacional de Microbiología, Buenos Aires, Argentina; Dr. Carlos Robledo, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia; Dra. Carmen Oplustil, Laboratorio Fleury, Sao Paulo, Brasil; Dr. José Donís, Hospital Español, México D.F., México,

# RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS DE LOS AGENTES PATÓGENOS CAUSANTES DE INFECCIONES NOSOCOMIALES Y COMUNITARIAS EN AMÉRICA LATINA: RESEÑA GENERAL DE LAS ESTADÍSTICAS DE 1997

*Helio S. Sader<sup>1</sup> y Ronald N. Jones<sup>2</sup>*

---

*El Programa SENTRY de Vigilancia de los Antimicrobianos, iniciado en enero de 1997, se diseñó con el fin de seguir la trayectoria de las infecciones nosocomiales y comunitarias por medio de una red mundial de vigilancia de laboratorios centinela. En este informe se presentarán los resultados obtenidos en los 10 sitios (de seis países) que participaron en el Programa SENTRY en 1997. Se determinó el orden de aparición y la sensibilidad a los antimicrobianos de las especies patógenas causantes de bacteriemia, neumonía, infecciones de heridas, de la piel y de los tejidos blandos, e infecciones urinarias en pacientes hospitalizados, mediante recolección de aislados consecutivos en un periodo determinado. También se evaluaron algunas especies causantes de infecciones respiratorias contraídas en la comunidad. Se analizaron todos los aislados con microdilución de referencia en caldo, y se realizaron estudios moleculares en algunos.*

*Se obtuvo un total de 3.468 cepas bacterianas. El mayor número de aislados se recolectó en pacientes con bacteriemia (1.642 casos) y los demás en pacientes con neumonía (557 casos), infecciones de heridas, de la piel y de los tejidos blandos (470 casos), infecciones urinarias (469 casos) e infecciones respiratorias contraídas en la comunidad (330 casos). Escherichia coli fue el agente patógeno aislado con más frecuencia en general (19,8%). Staphylococcus aureus fue la especie más comúnmente aislada en pacientes con bacteriemia e infecciones de heridas, de la piel y de los tejidos blandos, y Pseudomonas aeruginosa, en pacientes con neumonía nosocomial (26,9%). Los principales problemas encontrados en los centros médicos de América Latina fueron: resistencia de P. aeruginosa (sensibilidad de 72,4%–84,2%) y de Acinetobacter (88,5%–92,0%) a imipenem; producción de  $\beta$ -lactamasas de espectro ampliado (BLEA) en Klebsiella pneumoniae (35,0%–44,4%) y*

<sup>1</sup> Laboratorio Especial de Microbiología Clínica, Universidad Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

<sup>2</sup> División de Microbiología Médica, Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad de Iowa, Estados Unidos de América.

*E. coli* (4,9%–30,3%), y resistencia de *E. coli* a la fluoroquinolona (hasta 40%), de *Enterobacter* a las cefalosporinas de "tercera generación" y de los estafilococos a la oxacilina. Las tasas de resistencia de los enterococos a la vancomicina son bajas en América Latina.

La tipificación molecular mostró una gran variabilidad genómica en las cepas productoras de  $\beta$ -lactamasa de espectro ampliado con algunos casos de propagación clonal en determinados centros médicos y entre distintos centros. Solo 47,7% de los neumococos (en una evaluación de 197 aislados) fueron sensibles a la penicilina, y aproximadamente 10% de los aislados mostraron un alto grado de resistencia a la penicilina y a las cefalosporinas de tercera generación. La trimetoprima/sulfametoxazol mostró poca actividad contra los agentes patógenos causantes de infecciones respiratorias contraídas en la comunidad (sensibilidad de 50,6%–63,5%) y algunas de las quinolonas de fabricación reciente eran activas contra 100% de esos agentes patógenos. Las altas tasas de resistencia observadas en este estudio recalcan la necesidad de la vigilancia mundial continua y de implantar medidas correctivas en cada localidad.

## INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antimicrobianos que presentan muchos agentes patógenos causantes de infecciones nosocomiales y comunitarias se ha convertido en un grave problema en todo el mundo y no hay indicios de que vaya a aminorar. El motivo son las modalidades variables de la farmacorresistencia, por ejemplo, el surgimiento de los microorganismos grampositivos como el grupo principal causante de bacteriemia en pacientes neutropénicos (1). Los debates más recientes acerca de estos problemas se han centrado en el uso indebido de los agentes antimicrobianos en los servicios de atención ambulatoria y en otros lugares (2). Las medidas necesarias para limitar la selección de mutaciones que confieren resistencia se resumen en el extenso informe del Grupo de Trabajo sobre Resistencia a los Antimicrobianos de la Sociedad Estadounidense de Microbiología en 1995 (1). En dicho informe se recalcó la necesidad de 1) crear redes de vigilancia para reconocer la resistencia emergente y encauzar las intervenciones; 2) educar a los profesionales de salud y al público sobre los hábitos de prescripción acertados o las expectativas con respecto al tratamiento, y 3) realizar investigaciones básicas para buscar nuevas modalidades terapéuticas o de prevención de infecciones.

En general, la resistencia a los antimicrobianos de uso común por los agentes patógenos predominantes es motivo de preocupación y es el resultado de presión selectiva por el uso frecuente de dichos fármacos (3, 4), independientemente del medio clínico. Los agentes patógenos que constituyen el principal motivo de preocupación en la mayoría de los países son los estafilococos resistentes a la oxacilina, neumococos resistentes a la penicilina, enterococos resistentes a la vancomicina, y *Enterobacteriaceae* resistentes a las cefalosporinas de "tercera generación" o a las penicilinas de amplio espectro debido a la producción de  $\beta$ -lactamasas de espectro ampliado (BLEA) o de cefalosporinasas inducibles por mediación cromosómica (del grupo 1 de Bush o del tipo AmpC). También causan problemas las cepas de *Enterobacteriaceae* resistentes a las fluoroquinolonas y los bacilos gramnegativos no fermentadores resistentes a las diversas clases de carbapenem.

Las modalidades de farmacorresistencia de los agentes patógenos pueden variar de un país a otro; por ende, se necesitan programas mundiales de vigilancia con métodos uniformes de análisis de la sensibilidad a los antimicrobianos para proporcionar información fidedigna sobre los problemas de resistencia emergente en todo el mundo y en determinados países. La información de esos progra-

mas puede orientar la selección apropiada de un tratamiento empírico y enfocar la puesta en práctica de medidas preventivas. En el Brasil, dos estudios multicéntricos recientes proporcionaron datos sobre la sensibilidad a los antimicrobianos de los agentes patógenos locales (5, 6). Por causa de un cambio de las modalidades de resistencia ocurrido en América Latina y en todo el mundo, es preciso vigilar constantemente los agentes patógenos predominantes y la sensibilidad a los antimicrobianos con el fin de optimizar la atención de los pacientes. El Programa SENTRY de Vigilancia de los Antimicrobianos, iniciado en enero de 1997, se concibió con el fin de seguir la trayectoria de las infecciones nosocomiales y algunas comunitarias por medio de una red mundial de vigilancia de hospitales centinela distribuidos según su localización geográfica y tamaño. La meta de dicho programa de vigilancia longitudinal es seguir la trayectoria de los agentes patógenos comunes y sus tendencias de resistencia a los antimicrobianos en los países de América Latina y en el ámbito internacional (Estados Unidos, Canadá, Europa, Asia, Medio Oriente, Sudáfrica y Australia) en un período de 3 a 5 años. Se vigila constantemente la sensibilidad a los antimicrobianos de los agentes patógenos causantes de bacteriemia, fungemia, neumonía, infecciones de heridas, de la piel y de los tejidos blandos (IHPTB) e infecciones urinarias en pacientes hospitalizados, así como de algunos microorganismos difíciles (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*) causantes de infecciones respiratorias contraídas en la comunidad. Algunos de los datos recolectados en el Programa SENTRY en los países de América Latina en 1997 se han publicado o están en prensa (7-12). El presente informe se concentrará en América Latina e incluirá la sensibilidad a los antimicrobianos de los principales agentes patógenos causantes de bacteriemia, neumonía en pacientes hospitalizados, infecciones de heridas y de los tejidos blandos e infecciones urinarias, además de la sensibilidad a los antimicrobia-

nos de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. Los resultados se analizaron según el sitio de infección y la especie bacteriana. En general, fueron similares en los distintos países evaluados, y se citarán y discutirán las discrepancias encontradas entre unos y otros.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Participaron en el estudio 10 laboratorios latinoamericanos, 8 de los cuales tienen su sede en hospitales y 2 son independientes y dan servicio a varios centros médicos. De ese grupo, 7 prestan servicios a hospitales terciarios, 2 a hospitales secundarios y 1 a varios hospitales primarios. Los laboratorios se distribuyeron en ocho ciudades de seis países, a saber, São Paulo, Rio de Janeiro y Florianópolis, Brasil; Buenos Aires y San Isidro, Argentina; Santiago (dos centros), Chile; Montevideo, Uruguay; Medellín, Colombia, y México, D.F., México.

Se recolectaron aislados bacterianos según el sitio de infección:

- Bacteriemia. Cada centro participante envió 20 aislados mensuales recolectados consecutivamente. Por ende, cada uno aportó cerca de 240 aislados de bacteriemia al año.
- Infecciones respiratorias contraídas en la comunidad. En un período de 6 meses (del 1 de julio al 31 de diciembre de 1997) cada centro participante aportó aislados consecutivos de *S. pneumoniae* (n=40), *H. influenzae* (n=40) y *M. catarrhalis* (n=20), considerados agentes patógenos de importancia clínica, tomados a pacientes ambulatorios (uno por paciente). Se recolectaron aislados de adultos y niños.
- Neumonía en pacientes hospitalizados. Cada centro participante recolectó aproximadamente 100 aislados en el segundo semestre de 1997.
- Infecciones de heridas y de los tejidos blandos. Cada centro participante aportó aproximadamente 50 aislados recolectados entre el 1 de abril y el 30 de junio de 1997.

- Infecciones urinarias. Cada centro participante recolectó alrededor de 50 aislados entre el 1 de febrero y el 1 de mayo de 1997.

Los datos recolectados sobre cada aislado hecho en los sitios de infección correspondientes incluyeron la identificación de la especie, el perfil local de sensibilidad a los antimicrobianos, la fecha de aislamiento, el tipo de espécimen y varios factores de riesgo (de bacteriemia solamente). Los aislados se colocaron en medios de transporte especificados o en agar inclinado y se enviaron al laboratorio de coordinación/vigilancia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Iowa (Iowa City, Iowa, EE.UU.).

### Identificación de microorganismos

Se identificaron todos los agentes patógenos en el centro participante con métodos regulares de análisis en ese laboratorio y se confirmaron en el laboratorio coordinador con métodos automatizados (Vitek y API, bioMérieux, St. Louis, MO, EE.UU.) o convencionales. Los aislados se guardaron a una temperatura de  $-70^{\circ}\text{C}$  en el laboratorio coordinador.

### Prueba de sensibilidad

La prueba de sensibilidad a los antimicrobianos se realizó en el laboratorio coordinador con métodos de microdilución en caldo, descritos por el Comité Nacional de Estándares de Laboratorios Clínicos (NCCLS) (13). Los agentes antimicrobianos se obtuvieron de los respectivos fabricantes en forma de polvo de calidad para uso en el laboratorio e incluyeron macrólidos (eritromicina, azitromicina, claritromicina), estreptogramina quinupristina-dalfopristina, glucopéptidos (vancomicina, teicoplanina), fluoroquinolonas (gatifloxacina, ciprofloxacina, ofloxacina, esparfloxacina, levofloxacina, trovafloxacina), aminoglucósidos (amikacina, gentamicina, tobramicina), diversas clases de carbapenem (imipenem, meropenem), monobactam (aztreonam), cefalosporinas (cefepima, cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefazolina,

cefexitina, cefaclor, cefixima), penicilinas (ampicilina, penicilina, amoxicilina, oxacilina, ticarcilina, piperacilina), combinaciones de inhibidores de  $\beta$ -lactamasa (amoxicilina-clavulanato, ticarcilina-clavulanato, piperacilina-tazobactam), y otros medicamentos que comprenden clindamicina, cloranfenicol, tetraciclina, rifampicina y trimetoprima/sulfametoxazol. Se emplearon medidas de control de calidad con análisis de *S. pneumoniae* ATCC 49619, *S. aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *E. coli* ATCC 25922 y *P. aeruginosa* ATCC 27853. Los criterios de interpretación fijados como umbral fueron los establecidos por el NCCLS (14).

### Métodos de tipificación molecular

Se determinó el genotipo de varios aislados mediante ribotipificación con el Sistema de Clasificación Microbiana RiboPrinter™ (duPont de Nemours, Wilmington, Delaware, EE.UU.) según las instrucciones del fabricante (15). Se tomaron imágenes electrónicas de las franjas y se guardaron para fines de comparación. La comparación de las franjas se basó en la posición de estas y la intensidad de las señales (15).

También se procedió a la tipificación molecular de las cepas con ribogrupos idénticos por medio de electroforesis en gel en campo pulsado (PFGE). La PFGE se efectuó empleando endonucleasa *SpeI* para efectos de restricción, como se indicó antes (16). El análisis de las franjas de PFGE se realizó mediante inspección visual de fotografías de geles teñidos con bromuro de etidio. Todas las franjas tenían que concordar exactamente para poder clasificar de "idénticos" a los aislados. Las imágenes con una diferencia de una o dos bandas recibieron la clasificación de "similares" y se agruparon bajo el mismo tipo de ADN. Los aislados con una diferencia de tres bandas, por lo menos, se consideraron tipos "diferentes" de ADN.

Se realizaron estudios de *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli* productoras de BLEA con pruebas de enfoque isoeléctrico (IEF), utilizando

extractos crudos de  $\beta$ -lactamasa preparados mediante lisis por el proceso de congelación-descongelación (17). En dichas pruebas se utilizó un sistema de electroforesis Multiphore II en geles de anfolina-poliacrilamida, pl 3,5–9,5 (Pharmacia Biotech Inc., Piscataway, NJ, EE.UU.). Los geles se agitaron por 90 minutos con una diferencia de potencial de 1.500 V, 30 mA y 30 W, y se tiñeron con 0,5 mM de Cefinasa 2 (Becton Dickinson Microbiology Systems, Cockeysville, Maryland, EE.UU.) (18). Se incluyeron preparaciones de  $\beta$ -lactamasa de los tipos TEM-1, TEM-4, SHV-1, SHV-3 y SHV-5 como patrón en cada gel (19).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se obtuvo un total de 3.468 cepas bacterianas de 10 laboratorios participantes en el Programa SENTRY en América Latina en 1997, de las cuales 330 eran microorganismos difíciles causantes de infecciones respiratorias contraídas en la comunidad y el resto provenía de cultivos de muestras tomadas a pacientes hospitalizados. A partir del diseño del estudio, el mayor número de aislados se obtuvo en pacientes con bacteriemia (1.642 casos) y los demás en pacientes con neumonía (557 casos), IHPTB (470 casos) e infecciones urinarias (469 casos). Los 15 agentes patógenos más comúnmente aislados de todos los sitios de infección nosocomial se enumeran en el Cuadro 1. Los siete agentes patógenos principales representaron más de 80% del total de aislados. *Escherichia coli* fue el agente patógeno aislado con más frecuencia en general (19,8% del total). Sin embargo, *S. aureus* fue la especie más comúnmente aislada en casos de bacteriemia e IHPTB, y *P. aeruginosa*, en pacientes hospitalizados con neumonía (26,9%). Las bacterias gramnegativas representaron alrededor de dos tercios de los agentes patógenos aislados (Cuadro 1).

### Bacteriemia

Las bacterias patógenas causantes de bacteriemia en América Latina fueron *S. aureus*

(20,5%), *E. coli* (17,1%), estafilococos coagulasa-negativos (ECN) (15,2%), *Klebsiella* spp. (10,3%), *Enterobacter* spp. (5,8%), *P. aeruginosa* (5,6%) y *Acinetobacter* spp. (5,3%). El orden de aparición difirió solo ligeramente de un país a otro, pero las mayores diferencias se encontraron entre América Latina y otras regiones del mundo (10). *S. aureus*, *E. coli* y ECN fueron los tres agentes patógenos más frecuentes en la mayoría de los países latinoamericanos (excepto en el Uruguay, donde *Klebsiella* spp. fue más frecuente que los ECN), así como en los Estados Unidos y el Canadá.

Al comparar los datos de América Latina con los de los Estados Unidos y el Canadá, observamos que *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp. y *Salmonella* spp. fueron más comunes en la primera región, en tanto que *Enterococcus* spp. y los estreptococos (*S. pneumoniae*,  $\beta$ -hemolíticos y *S. viridans*) se aislaron con más frecuencia en casos de bacteriemia en los dos últimos países citados (10).

Los microorganismos grampositivos más prevalentes causantes de bacteriemia (Cuadro 2) fueron *S. aureus* (336 aislados), ECN (250) y *Enterococcus* spp. (48 aislados). La actividad antimicrobiana de 11 medicamentos contra esos agentes patógenos se presenta en el Cuadro 2. De los aislados de *S. aureus*, 29,2% eran resistentes a la oxacilina. La resistencia a la oxacilina fue mucho mayor en los ECN (68,4%). En el caso de *S. aureus*, la actividad de los otros agentes  $\beta$ -lactámicos analizados fue paralela a la de la oxacilina (13, 14). La trovafloxacina y la gatifloxacina fueron más activas que la ciprofloxacina contra *S. aureus* y ECN, y la gatifloxacina fue mucho más activa que otras fluoroquinolonas contra los ECN. No se observó resistencia de *S. aureus* ni de los ECN a la vancomicina. Se detectó solo un aislado de *Enterococcus* spp. resistente a la vancomicina. Se documentó un alto grado de resistencia a la gentamicina en 41,7% de los aislados enterocócicos.

Los agentes patógenos gramnegativos más comunes causantes de bacteriemia y su sensibilidad a determinados fármacos se presen-

**CUADRO 1. Frecuencia (%) de los 16 agentes patógenos principales aislados (3.138 cepas) en 10 centros en América Latina. Cada cepa se examinó con métodos de referencia de sensibilidad a los antimicrobianos (1997)**

Microorganismo por orden de importancia	% frecuencia (número examinado)				Todos los sitios No.
	BACTERIEMIA (1.642)	IRAI* (557)	IHPTB* (470)	IU* (469)	
1. <i>E. coli</i>	17,1	5,9	13,6	52,5	620 (19,8)
2. <i>S. aureus</i>	20,5	23,0	28,2	0,6	600 (19,1)
3. <i>P. aeruginosa</i>	5,6	26,9	12,3	7,5	335 (10,7)
4. <i>Klebsiella</i> spp.	10,3	10,2	8,3	12,8	325 (10,4)
5. ECN*	15,2	0,7	4,7	1,3	282 (9,0)
6. <i>Acinetobacter</i> spp.	5,3	11,7	5,5	3,2	193 (6,2)
7. <i>Enterobacter</i> spp.	5,8	7,0	7,9	4,3	192 (6,1)
8. <i>Enterococcus</i> spp.	2,9	2,0	7,9	4,3	116 (3,7)
9. <i>Serratia</i> spp.	2,2	3,6	2,1	2,1	76 (2,4)
10. <i>P. mirabilis</i>	1,0	0,5	2,8	4,9	55 (1,8)
11. <i>Salmonella</i> spp.	3,0	0,0	0,6	0,2	53 (1,7)
12. <i>S. pneumoniae</i>	1,9	1,4	0,0	0,0	40 (1,3)
13. <i>Citrobacter</i> spp.	0,6	0,9	2,1	2,6	37 (1,2)
14. <i>Proteus</i> indol-positivo	0,5	0,7	1,6	2,3	33 (1,1)
15. <i>Streptococcus</i> $\beta$ -hemolíticos	1,6	0,2	0,8	0,2	32 (1,0)
16. <i>S. maltophilia</i>	0,9	2,3	0,8	0,0	32 (1,0)

\* IRAI = infecciones respiratorias agudas inferiores; IHPTB = infecciones de heridas, de la piel y de los tejidos blandos; IU = infecciones urinarias; ECN = estafilococos coagulasa-negativos. En el Cuadro 5 figura un total de 330 microorganismos exigentes causantes de infecciones respiratorias y de otra índole contraídas en la comunidad.

† Agentes patógenos principales enumerados según los sitios de manifestación. Los 10 principales agentes patógenos constituyeron casi 90% de los aislados.

tan en el Cuadro 3. En el análisis se observó que la cefepima fue el producto más activo contra los cinco agentes patógenos gram-negativos predominantes, aunque ninguna de las cefalosporinas mostró mucha actividad contra *Acinetobacter* spp. (sensibilidad de 0% a 41,4%). El imipenem y la tetraciclina fueron

los únicos fármacos que presentaron actividad razonable in vitro contra *Acinetobacter* spp. (sensibilidad de 92,0% y 70,1%, respectivamente). Sin embargo, en la literatura médica no hay datos significativos sobre la eficacia clínica de las tetraciclinas para el tratamiento de las infecciones por *Acinetobacter*. La

**CUADRO 2. Sensibilidad a los antimicrobianos de los tres agentes patógenos grampositivos más comunes aislados del torrente sanguíneo en América Latina**

Antimicrobiano	Agente patógeno (grado de prevalencia/número examinado)		
	<i>S. aureus</i> (1/336)	ECN (3/250)†	<i>Enterococcus</i> spp. (9/48)
	% susc.*	% susc.*	% susc.*
Oxacilina	70,8	31,6	0,0
Penicilina	6,3	10,0	81,3
Clindamicina	74,4	59,2	0,0
Eritromicina	38,9	41,6	–
Ciprofloxacino	72,3	60,0	33,3
Gatifloxacino	82,1	91,6	54,2
Trovafloracino	85,4	72,8	45,8
Gentamicina	69,9	47,6	58,3
Tetraciclina	74,7	74,8	37,5
Trimetoprima/ sulfametoxazol (1:19)	78,2	49,6	–
Vancomicina	100,0	100,0	97,9

\*Categorías de sensibilidad interpretadas según los criterios del Comité Nacional de Estándares de Laboratorios Clínicos (NCCLS) [1998]. La sensibilidad a gatifloxacino, una fluoroquinolona objeto de investigación, se definió a partir de una CIM de  $\leq 2$   $\mu$ g/mL.

†ECN = estafilococos coagulasa-negativos (10 especies).

**CUADRO 3. Sensibilidad a los antimicrobianos de los cinco agentes patógenos más comunes causantes de bacteriemia**

Clase/antimicrobiano	Agente patógeno (grado de prevalencia/número examinado)				
	<i>E. coli</i> (2/281)	<i>Klebsiella</i> spp. (4/169)	<i>Enterobacter</i> spp. (5/96)	<i>P. aeruginosa</i> (6/92)	<i>Acinetobacter</i> spp. (7/87)
	% susc.*	% susc.*	% susc.*	% susc.*	% susc.*
<i>Cefalosporinas</i>					
Cefazolina	77,6	46,2	4,2	0,0	5,7
Cefuroxima	84,3	52,7	33,3	1,1	9,2
Ceftriaxona	93,2 (8,5)†	60,4 (43,2)†	76,0	7,6	17,2
Ceftazidima	95,0 (8,9)†	66,3 (44,4)†	72,6	71,7	39,1
Cefepima	97,2	79,9	94,8	72,8	41,4
<i>Otros compuestos β-lactámicos</i>					
Ampicilina	40,9	24	2,1	0,0	11,5
Aztreonam	93,6 (8,5)†	61,5 (42,6)†	72,9 (32,3)	65,2	13,8
Imipenem	99,6	99,4	99,0	84,8	92,0
Piperacilina/ tazobactam (4 µg/ml)	87,5	57,4	70,8	85,9	31,0
<i>Aminoglucósidos</i>					
Amikacina	97,2	75,7	82,3	83,7	40,2
Gentamicina	90,7	59,8	75,0	71,7	40,2
Tobramicina	90,7	54,4	69,8	78,3	42,5
<i>Fluoroquinolonas</i>					
Ácido nalidíxico	83,3	74,6	79,2	3,3	35,6
Ciprofloxacino	86,9	84,0	91,7	73,9	35,6
Gatifloxacino	87,5	89,9	91,7	71,7	39,1
Levofloxacino	87,2	86,4	90,6	73,9	37,9
Trovafloxacino	87,2	84,0	88,5	68,5	42,5
<i>Otros</i>					
Nitrofurantoína	87,1	33,8	26,9	0,0	8,1
Tetraciclina	52,7	63,3	71,9	0,0	70,1
Trimetoprima/ sulfametoxazol (1:19)	51,6	60,4	76,0	0,0	34,5

\* Categorías de sensibilidad interpretadas según los criterios del NCCLS [1998]. La sensibilidad a la gatifloxacino, una fluoroquinolona objeto de investigación, se definió a partir de una CIM de  $\leq 2$  µg/mL.

† Porcentaje de aislados de *E. coli* y *Klebsiella* spp. que se ciñen a los criterios de detección compatibles con la posible producción de BLEA [NCCLS, 1998].

cefepima fue la cefalosporina más activa contra *Enterobacteriaceae*; sin embargo, fue poca la actividad de todos los agentes β-lactámicos (excepto del imipenem) contra *Klebsiella* spp. En casi todos los países de América Latina se observó una tendencia a emplear agentes β-lactámicos de espectro limitado contra *Klebsiella* spp., que fue secundaria a un alto porcentaje de cepas productoras de BLEA (7, 20).

Al utilizar las concentraciones para examen recomendadas por el NCCLS (14) para pronosticar qué aislados de *Klebsiella* spp. y de *E. coli* son presuntos portadores de BLEA (CIM de  $\geq 2$  µg/mL a la ceftazidima, aztreonam o

ceftriaxona), 8,5%–8,9% de los aislados de *E. coli* y 43,2%–44,4% de *Klebsiella* spp. se ciñeron a esos criterios. Cuando analizamos por separado los datos de cada país, el porcentaje de cepas de *E. coli* productoras de BLEA causantes de bacteriemia varió de 4,5% (Uruguay) a 12,0% (Chile y México), y de *K. pneumoniae*, de 31,0% (México) a 56,6% (Brasil). En un estudio hecho recientemente en el Brasil, se observó que alrededor de 40% de los aislados de *K. pneumoniae* recolectados en un hospital de la Universidad Federal de São Paulo (Hospital São Paulo, Universidad Federal de São Paulo) eran productores de BLEA.

La mayoría de aislados de ese estudio correspondieron a bacteriemia (21). En otro estudio, en que se evaluaron aislados recolectados entre diciembre de 1995 y marzo de 1996 en hospitales brasileños, solo 87% de los aislados de *Klebsiella* eran sensibles a la cefoxitina, lo que indica que la resistencia a los agentes  $\beta$ -lactámicos puede deberse también a mecanismos distintos de la producción de BLEA (tipo AmpC por mediación de plásmidos) (5). En un estudio de vigilancia más reciente hecho en más de 30 hospitales brasileños, descubrimos que cerca de 50% de los aislados de *K. pneumoniae* y 15% de los de *E. coli* eran posibles productores de BLEA. El estudio de vigilancia incluyó diferentes tipos de hospitales, desde pequeñas clínicas privadas hasta grandes centros médicos universitarios de nivel terciario (22).

El imipenem y las fluoroquinolonas fueron los agentes más activos contra *Klebsiella* spp., y la cefepima y el imipenem, contra *Enterobacter* spp. (sensibilidad de 96,4%–98,2%). Al parecer, la resistencia de *Enterobacteriaceae* a las fluoroquinolonas registra un rápido aumento en América Latina; la tasa de sensibilidad de 87% de *E. coli* a las fluoroquinolonas fue mucho menor que la observada en Estados Unidos y Canadá (97%) (7).

*P. aeruginosa* causante de bacteriemia mostró elevadas tasas de resistencia a la mayoría de los agentes antimicrobianos ensayados (en una evaluación de 92 aislados). El imipenem y la piperacilina/tazobactam fueron los medicamentos más activos (sensibilidad aproximada de 85%), seguidos de amikacina (83,7%), tobramicina (78,3%), ciprofloxacina/levofloxacina (73,9%) y cefepima (72,8%). La resistencia de *P. aeruginosa* al imipenem varió de cerca de 7% en la Argentina y Colombia, hasta 24% en el Uruguay y México. La creciente resistencia de *P. aeruginosa* al imipenem y a las fluoroquinolonas en América Latina es motivo de profunda preocupación.

*Acinetobacter* spp. ocupó el séptimo lugar entre los agentes patógenos aislados con más frecuencia en casos de bacteriemia. *A. baumannii* es un agente patógeno de gran im-

portancia en esta región geográfica por causa de la alta tasa de mortalidad por neumonía nosocomial, y por el hecho de que esa afección suele ser resistente a varios agentes antimicrobianos (23, 24). En nuestro estudio, 92,0% de los aislados de *Acinetobacter* spp. fueron sensibles a imipenem (CIM 90, 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Las tetraciclinas también fueron activas in vitro (sensibilidad de 70,1%). El compuesto siguiente de mayor actividad fue la tobramicina, que inhibió solamente 42,5% de los aislados analizados (CIM 50, 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Por ende, solamente las diversas clases de carbapenem y quizá algunas tetraciclinas son opciones para tratar la bacteriemia por *Acinetobacter* spp. en los hospitales evaluados. Estos hallazgos son motivo de profunda preocupación. La elevada prevalencia de bacilos gramnegativos polirresistentes no fermentadores como causa de bacteriemia recalca su importancia como verdadera causa de otras infecciones, por ejemplo, la neumonía. Además, estos resultados pueden fomentar el uso de las diversas clases de carbapenem y una resistencia posiblemente mayor a esos productos en los centros médicos de América Latina.

En el Cuadro 4 se analizan varios aislados de *Salmonella* spp. por separado. Se detectó un cierto grado de resistencia a las penicilinas (8,2% a la ampicilina, la ticarcilina y la piperacilina). La sensibilidad fue restituida en parte por inhibidores de la  $\beta$ -lactamasa, como el ácido clavulánico. La resistencia a la trimetoprima/sulfametoxazol fue relativamente alta y solo 83,7% de los aislados fueron sensibles (CIM  $\leq 0,5/9,5$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Estos hallazgos son motivo de preocupación porque la ampicilina (o la amoxicilina) y la trimetoprima/sulfametoxazol se usan con mucha frecuencia para tratar las infecciones por *Salmonella* en América Latina.

#### **Aislados de *H. influenzae*, *M. catarrhalis* y *S. pneumoniae* causantes de infecciones respiratorias contraídas en la comunidad**

Durante unos seis meses se obtuvieron 81 cepas de *H. influenzae*, 52 de *M. catarrhalis* y 197 de *S. pneumoniae* en pacientes con infec-

**CUADRO 4. Sensibilidad a los antimicrobianos de 50 aislados sanguíneos de *Salmonella* spp. examinados contra 15 posibles compuestos terapéuticos (Programa SENTRY de Vigilancia de los Antimicrobianos, 1997)**

Antimicrobiano	CIM 90 (µg/ml)	% de sensibles	% de resistentes
Ampicilina	2	91,8	8,2
Amoxicilina/ ácido clavulánico (2:1)	1	93,9	2,0
Piperacilina	4	91,8	8,2
Piperacilina/ tazobactam (4 µg/mL)	4	98,0	2,0
Ticarcilina	4	91,8	8,2
Ticarcilina/ ácido clavulánico (2 µg/mL)	4	91,8	6,1
Aztreonam	≤0,12	100,0	0,0
Ceftriaxona	≤0,25	100,0	0,0
Ceftazidima	0,25	100,0	0,0
Cefepima	≤0,12	100,0	0,0
Imipenem	0,5	100,0	0,0
Ciprofloxacino	0,06	100,0	0,0
Ofloxacino	0,5	100,0	0,0
Gatifloxacino	0,12	100,0	0,0
Trimetoprima/ sulfametoxazol (1:19)	>1	83,7	16,3

ciones respiratorias contraídas en la comunidad. Cabe señalar que, debido al diseño del estudio, el número de aislados de cada microorganismo no representa la frecuencia de aparición. En 1997, se redujo el tamaño de la mues-

tra debido a que los centros participantes no observaron las normas para la recolección de microorganismos difíciles por la falta de viabilidad de esos agentes patógenos a su llegada al laboratorio coordinador.

**CUADRO 5. Actividad y espectro antimicrobianos de 17 medicamentos seleccionados de administración parenteral y oral examinados, activos contra *S. pneumoniae* (197 cepas), *M. catarrhalis* (52 cepas) y *Haemophilus influenzae* (81 cepas)**

Clase/antimicrobiano	<i>H. influenzae</i>		<i>M. catarrhalis</i>		<i>S. pneumoniae</i>	
	CIM 90	% susc.*	CIM 90	% susc.*	CIM 90	% susc.*
Penicilina	>16	-	8	7,7	2	47,7
Amoxicilina	>8	84,0	8	7,7	2	94,9
Amoxicilina/ clavulanato	1	100,0	0,25	98,1	2	94,9
Cefaclor	8	93,8	1	100,0	>32	47,7†
Cefuroxima	2	98,8	2	100,0	4	77,3
Cefixima	0,12	100,0	0,5	100,0	>4	47,7†
Ceftriaxona ¶	0,06	100,0	0,5	100,0	0,5	92,4
Cefepima	0,25	97,5	4	100,0	1	85,9
Azitromicina	4	97,5	≤0,12	100,0	0,25	90,9
Claritromicina	16	61,7	≤0,25	100,0	≤0,25	90,9
Ciprofloxacino	0,03	100,0	0,06	100,0	2	-
Gatifloxacino	≤0,03	100,0	0,06	100,0	0,5	100,0
Levofloxacino	≤0,5	100,0	≤0,5	100,0	2	100,0
Cloranfenicol	≤2	97,5	≤2	100,0	≤2	93,4
Tetraciclina	≤2	97,5	≤2	100,0	>16	82,8
Trimetoprima/ sulfametoxazol (1:19)	8	50,6	2	63,5	4	52,0
Vancomicina	>16	0,0	>16	0,0	0,5	100,0

\* Interpretada según los criterios del NCCLS [1998], si tal es el caso. La sensibilidad a gatifloxacino se definió a partir de una CIM de ≤ 2 µg/mL.

† Porcentaje sensible determinado por los resultados de la prueba de penicilina [NCCLS, 1998].

¶ También indica el espectro de la cefotaxima.

En el Cuadro 5 se presenta la actividad antimicrobiana de 17 medicamentos de administración parenteral y oral contra esos agentes patógenos contraídos en la comunidad. Casi todos los fármacos antimicrobianos analizados mostraron buena actividad contra *H. influenzae*, con la notable excepción de trimetoprima/sulfametoxazol (sensibilidad de 50,6%) y de claritromicina (sensibilidad de 61,7%). Una comparación de la sensibilidad de *H. influenzae* a la amoxicilina y a la amoxicilina/clavulanato indica que 16,0% de las cepas eran productoras de  $\beta$ -lactamasa. Como se esperaba, un mayor porcentaje (~90%) de las cepas de *M. catarrhalis* eran productoras de  $\beta$ -lactamasa. Los compuestos estables de  $\beta$ -lactamasa, incluso cefepima, cefotaxima y cefixima, fueron activos contra todas las cepas de *H. influenzae* y *M. catarrhalis* (sensibilidad de 100,0%) (véase el Cuadro 5).

Entre los 197 aislados de *S. pneumoniae* de pacientes ambulatorios, solo 47,7% fueron sensibles a la penicilina (CIM  $\leq$  0,06  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) y cerca de 10% tuvieron un alto grado de resistencia a este fármaco (CIM  $\geq$  2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Casi todos los agentes  $\beta$ -lactámicos, incluso cefepima, cefotaxima, amoxicilina/clavulanato y amoxicilina (excepto cefaclor y cefixima cuya sensibilidad está determinada por los resultados de las pruebas de penicilina (14), mostraron actividad contra más de 90% de las cepas de *S. pneumoniae*. Los macrólidos y el cloranfenicol fueron activos contra 90,9%–93,4% de los aislados, pero solamente 52% de los aislados fueron sensibles a trimetoprima/sulfametoxazol. En comparación con un informe anterior de resistencia de los neumococos en aislados clínicos obtenidos en el Brasil (25), parece haber un aumento de la resistencia. En una evaluación de 50 cepas de *S. pneumoniae* obtenidas de pacientes con neumonía o meningitis, la resistencia intermedia de esas cepas a la penicilina fue de 24%; no se detectó resistencia de alto grado. La resistencia a trimetoprima/sulfametoxazol fue de 32%, y todos, con excepción de un aislado, fueron sensibles a eritromicina (25).

En un extenso estudio realizado en América Latina por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) se analizaron 1.635 aislados de neumococos y se observó que 75,1% eran sensibles a la penicilina (CIM  $\leq$  0,06  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Entre las cepas no sensibles (408 aislados), 274 (16,7%) presentaron resistencia intermedia (CIM 0,06–1,0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) y 134 (8,2%), mostraron resistencia alta (CIM  $\geq$  2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Sin embargo, hubo una gran variación entre los países. La proporción más alta de cepas no sensibles se registró en México (47,3%) y la más baja en Colombia (12,1%). México también presentó el mayor grado de resistencia (21,3%) y el Brasil, el menor (1,4%) (26).

### Neumonía en pacientes hospitalizados

Los agentes patógenos causantes de neumonía más prevalentes en pacientes hospitalizados fueron *P. aeruginosa* (26,9%), *S. aureus* (23,0%), *Acinetobacter* spp. (11,7%), *Klebsiella* spp. (10,4%) y *Enterobacter* spp. (7,0%). Los bacilos gramnegativos causaron casi 75% de los casos objeto de vigilancia. El Cuadro 6 muestra la actividad antimicrobiana de 15 medicamentos contra los cinco agentes patógenos gramnegativos más comunes, causantes de neumonía bacteriana. Las cepas de *P. aeruginosa* aisladas de pacientes con neumonía mostraron elevadas tasas de resistencia a la mayoría de los medicamentos examinados. Por lo general, las tasas de resistencia registradas en el Brasil fueron mayores que las observadas en América Latina en su conjunto (20). El medicamento más activo fue piperacilina/tazobactam (sensibilidad de 77,3%), seguido de amikacina (75,3%), imipenem (74,0%) y cefepima (69,3%).

Fueron aun mayores las tasas de resistencia de *Acinetobacter* spp., microorganismo contra el cual solo el imipenem mostró actividad razonable (sensibilidad de 88,5%). La piperacilina/tazobactam fue activa solamente contra 18,5% de los aislados. Los demás compuestos inhibieron menos de 40% de los aislados evaluados. La cefepima fue la cefalosporina más activa (sensibilidad de 30,8%) y ninguna

**CUADRO 6. Actividad y espectro antimicrobianos de 15 medicamentos examinados, activos contra los cinco agentes patógenos gramnegativos más comunes causantes de neumonía en América Latina**

Clase/antimicrobiano	Agente patógeno (grado de prevalencia/número examinado)				
	<i>P. aeruginosa</i> (1/150)	<i>Acinetobacter</i> spp. (3/65)	<i>Klebsiella</i> spp. (4/57)	<i>Enterobacter</i> spp. (5/39)	<i>E. coli</i> (6/33)
	% susc.*	% susc.*	% susc.*	% susc.*	% susc.*
<i>Cefalosporinas</i>					
Cefazolina	0,0	1,5	56,1	5,1	42,4
Cefuroxima	0,0	0,0	50,9	35,9	57,6
Ceftriaxona	14,7	9,2	64,9 (38,6)†	53,8	69,7 (30,3)†
Ceftazidima	65,3	20,0	73,7 (38,6)†	53,8	84,8 (30,3)†
Cefepima	69,3	30,8	73,7	89,7	72,7
<i>Otros compuestos β-lactámicos</i>					
Ampicilina	0,0	0,0	1,8	5,1	27,3
Aztreonam	54,7	0,0	66,7 (38,6)†	53,8	69,7 (30,3)†
Imipenem	74,0	89,2	98,2	100,0	100,0
Piperacilina/ tazobactam (4 µg/ml)	77,3	18,5	64,9	56,4	57,6
<i>Aminoglucósidos</i>					
Amikacina	75,3	24,6	84,2	74,4	81,8
Gentamicina	64,0	29,2	70,2	69,2	69,7
<i>Fluoroquinolonas</i>					
Ciprofloxacino	68,0	16,9	82,5	79,5	93,9
Levofloxacino	66,0	18,5	80,7	84,6	93,9
Gatifloxacino	61,3	23,0	86,0	82,1	93,9
<i>Otros</i>					
Trimetoprima/ sulfametoxazol (1:19)	2,7	24,6	63,2	61,5	48,5

\* Categorías de sensibilidad interpretadas según los criterios del NCCLS [1998]. La sensibilidad a la gatifloxacina, una fluoroquinolona objeto de investigación, se definió a partir de una CIM de  $\leq 2$  µg/mL.

† Indica el porcentaje de aislados en los que la CIM es compatible con la posible producción de BLEA [NCCLS, 1998].

de las quinolonas mostró actividad razonable contra este agente patógeno. Ya se ha notificado la frecuencia cada vez mayor de *Acinetobacter* spp. causante de neumonía en pacientes hospitalizados en América Latina (20, 27) y hace poco se notificó que *Acinetobacter* spp. ocupaba el tercer lugar entre los principales agentes patógenos detectados en pacientes hospitalizados con neumonía en los países latinoamericanos participantes en el Programa SENTRY (11). La alta tasa de mortalidad causada por este agente patógeno en pacientes con neumonía nosocomial (28) y su resistencia a varios antimicrobianos hace de este un problema terapéutico agudo. La prevalencia de *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. en pacientes hospitalizados con neumonía, y las elevadas tasas de resistencia de ambos agentes patógenos observadas en este estudio indican

que esos microorganismos fueron cultivados con muestras tomadas de pacientes hospitalizados por períodos prolongados y sometidos a varios tratamientos anteriores con antimicrobianos, que quizá no sean representativos de la población general de pacientes hospitalizados con neumonía. Esto también encuentra apoyo en la baja frecuencia de *S. pneumoniae* y *H. influenzae* como agentes patógenos causantes de neumonía en el presente estudio. Sin embargo, con la tendencia cada vez mayor a proporcionar más tratamiento ambulatorio en lugar de hospitalario, es posible que hayamos observado un cambio de los agentes patógenos causantes de neumonía hacia los causantes de infecciones nosocomiales.

Los agentes más activos contra *Enterobacter* spp. fueron cefepima e imipenem (sensibilidad de 89,7% y 100,0%, respectivamente), en

tanto que las tasas de sensibilidad a los demás agentes  $\beta$ -lactámicos y las cefalosporinas fueron inferiores a 60,0% (sensibilidad de 5,1% a 56,4%). La menor sensibilidad de *Enterobacter* spp. a ceftazidima, ceftriaxona, aztreonam (53,8% en cada caso) y piperacilina/tazobactam (56,4%) indica la presencia de cepas productoras de  $\beta$ -lactamasa inducible por mediación cromosómica (clase 1 o tipo AmpC). A partir de las concentraciones recomendadas por el NCCLS (14) para la detección, aproximadamente 30% de los aislados de *E. coli* y 40% de los de *Klebsiella* spp. eran posibles productores de BLEA. Según el NCCLS, eso indica que 84,8% de los aislados de *E. coli* eran sensibles in vitro a la ceftazidima, pero que 30,3% podrían ser clínicamente refractarios al tratamiento por causa de la producción de BLEA. La amikacina fue el aminoglucósido más activo. Las cuatro fluoroquinolonas examinadas mostraron actividad similar contra *Enterobacteriaceae*, y un poco menos contra *Enterobacter* spp. (sensibilidad de 79,5%–84,6%) y *Klebsiella* spp. (sensibilidad de 80,7%–86,0%) que contra *E. coli* (sensibilidad de 93,9%). Como se observó en los aislados sanguíneos, las fluoroquinolonas mostraron mayor actividad contra los aislados de *Klebsiella* obtenidos en el Brasil (sensibilidad de 92,6%; no se presentan datos) que contra los provenientes de otros sitios latinoamericanos del Programa SENTRY (sensibilidad de 80%–82%).

*S. aureus* fue el principal agente patógeno grampositivo causante de neumonía; se analizaron muy pocos aislados de otro tipo (11 enterococos y 4 ECN). Como se demostró con los agentes patógenos gramnegativos causantes de neumonía, las tasas de resistencia de *S. aureus* fueron elevadas. De las 128 cepas aisladas, 50,0% fueron resistentes a la oxacilina (29,2% en casos de bacteriemia). Se observaron tasas similares de resistencia con las cefalosporinas, otros agentes  $\beta$ -lactámicos, clindamicina, gentamicina, ciprofloxacino y trimetoprima/sulfametoxazol. Las nuevas fluoroquinolonas, a saber, gatifloxacino y trovafloxacino, tuvieron mayor actividad (sen-

sibilidad de 77,3% y 78,1%, respectivamente). Todos los aislados fueron sensibles a la vancomicina. Se observaron modalidades semejantes de sensibilidad, incluso una tasa de resistencia de ~50% a la oxacilina en aislados de *S. aureus* en el país al analizar por separado los datos correspondientes (no se presentan aquí).

### Infecciones de heridas, de la piel y de los tejidos blandos en pacientes hospitalizados

La frecuencia de agentes patógenos causantes de IHPTB fue, por orden de importancia, *S. aureus* (28,2%), *E. coli* (13,6%), *P. aeruginosa* (12,3%), *Klebsiella* spp. (8,3%), *Enterobacter* spp. (7,9%) y *Enterococcus* spp. (7,9%). Como era de esperarse, *S. aureus* fue el agente patógeno predominante, pero al igual que en otros sitios de infección, los microorganismos gramnegativos desempeñaron una función de importancia. En el Cuadro 7 se resumen los resultados del análisis de sensibilidad a los antimicrobianos de los cinco agentes patógenos gramnegativos principales, citados por orden de aparición. Como se ha observado en los aislados de *Pseudomonas* causantes de neumonía, las tasas de sensibilidad a los antimicrobianos también fueron bajas en los 58 aislados de *P. aeruginosa* causantes de IHPTB. La piperacilina/tazobactam fue el compuesto más activo con una sensibilidad de 84,5%, seguido de aminoglucósidos (72,4%–77,6%), ciprofloxacino e imipenem (ambos con una sensibilidad de 72,4%).

La cefepima fue la cefalosporina más activa contra *Enterobacter* spp. (sensibilidad de 86,5%) y fue muy superior a la ceftazidima (sensibilidad de 59,5%,  $p < 0,05$ ). El imipenem inhibió la proliferación de todas las cepas en concentraciones inferiores o iguales al límite de sensibilidad, en tanto que las fluoroquinolonas fueron activas contra 83,8% de los aislados de *Enterobacter* spp. Cabe señalar que la trimetoprima/sulfametoxazol mostró actividad razonable in vitro contra *Enterobacter* spp. e inhibió la actividad de 81,1% de los ais-

**CUADRO 7. Sensibilidad a los antimicrobianos de los cinco agentes patógenos gramnegativos más comunes, causantes de infecciones de la piel y los tejidos blandos en América Latina**

Clase/antimicrobiano	Agente patógeno (grado de prevalencia/número examinado)				
	<i>E. coli</i> (1/60)	<i>P. aeruginosa</i> (3/58)	<i>Klebsiella</i> spp. (4/39)	<i>Enterobacter</i> spp. (5/37)	<i>Acinetobacter</i> spp. (6/26)
	% susc.*	% susc.*	% susc.*	% susc.*	% susc.*
<b>Cefalosporinas</b>					
Cefazolina	58,3	0,0	46,2	5,4	0,0
Cefuroxima	73,3	0,0	48,7	16,2	0,0
Ceftriaxona	90,0 (11,7)†	6,9	64,1 (43,6)†	70,3	19,2
Ceftazidima	88,3 (15,0)†	69,0	69,2 (43,6)†	59,5	26,9
Cefepima	93,3	64,9	76,9	86,5	26,9
<b>Otros compuestos β-lactámicos</b>					
Ampicilina	28,3	0,0	2,6	8,1	0,0
Aztreonam	90,0 (15,0)†	58,6	66,7 (43,6)†	56,8	15,4
Imipenem	100,0	72,4	100,0	100,0	88,5
Piperacilina/ tazobactam (4 µg/ml)	78,3	84,5	61,5	56,8	61,5
<b>Aminoglucósidos</b>					
Amikacina	91,7	77,6	84,6	91,9	38,5
Gentamicina	70,0	72,4	61,5	83,8	30,8
Tobramicina	71,7	74,1	56,4	78,4	38,5
<b>Fluoroquinolonas</b>					
Ciprofloxacino	60,0	72,4	87,2	83,8	30,8
Levofloxacino	60,0	62,1	89,7	83,8	30,8
Gatifloxacino	60,0	58,6	92,3	83,8	30,8
<b>Otros</b>					
Tetraciclina	40,0	0,0	66,7	67,6	42,3
Trimetoprima/ sulfametoxazol (1:19)	41,7	1,7	61,5	81,1	23,1

\* Categorías de sensibilidad interpretadas según los criterios del NCCLS [1998]. La sensibilidad a la gatifloxacina, una fluoroquinolona objeto de investigación, se definió a partir de una CIM de  $\leq 2$  µg/mL.

† Proporción de aislados en los que los criterios para examen establecidos por el NCCLS [1998] son compatibles con la producción de BLEA.

lados. La piperacilina/tazobactam y el aztreonam mostraron actividad marginal contra *Enterobacter* spp. (sensibilidad de 56,8%).

Un descubrimiento notable en la sensibilidad de los 60 aislados de *E. coli* fue el alto grado de resistencia a las fluoroquinolonas (40,0%), similar al de resistencia a la cefazolina. Los otros agentes β-lactámicos, excepto la ampicilina, y los aminoglucósidos se mantuvieron activos contra casi todos los aislados de *E. coli*. Quince por ciento de los aislados se consideraron productores de BLEA, con base en mayores CIM indicadoras de resistencia a la ceftazidima y al aztreonam (criterios del NCCLS). También fueron elevadas las tasas de resistencia a la gentamicina y la tobramicina.

En cambio, todos los aislados de *Klebsiella* spp. fueron sensibles a las fluoroquinolonas, pero la sensibilidad a los agentes β-lactámicos y las cefalosporinas fue variable. Según los criterios establecidos por el NCCLS (1998) con respecto a la producción de β-lactamasas de espectro ampliado (BLEA), 43,6% de los aislados de *Klebsiella* spp. eran posibles productores de esas enzimas. El imipenem fue activo contra todas las cepas de *Klebsiella* spp., y la amikacina fue mucho más activa que la gentamicina y la tobramicina (84,6%, 61,5% y 56,4%, respectivamente) (véase el Cuadro 7).

*S. aureus* fue el microorganismo grampositivo más comúnmente aislado en pacientes hospitalizados con IHPTB, y la sensibili-

dad a los antimicrobianos de los 133 aislados se presenta en el Cuadro 8. Se detectó resistencia a la oxacilina en 31,6% de los aislados, con resistencia cruzada similar a otros agentes  $\beta$ -lactámicos y cefalosporinas. Sin embargo, la asociación de piperacilina/tazobactam fue un poco menos activa (resistencia de 35,3%). La gatifloxacina, una fluoroquinolona que todavía es objeto de investigación, fue la fluoroquinolona más activa (sensibilidad de 84,2%) y ocupó el segundo lugar después de la vancomicina (sensibilidad de 100%) entre los compuestos más activos para tratar la infección sistémica. Este perfil de sensibilidad fue similar al observado en cepas de microorganismos causantes de bacteriemia, en tanto que los aislados de los causantes de neumonía fueron mucho más resistentes. Los estafilococos coagulasa-negativos mostraron mayores tasas de resistencia en general. Solamente 9,1% de los aislados fueron sensibles a la oxacilina. La gatifloxacina, la última fluoroquinolona en salir al mercado, fue mucho más activa que el ciprofloxacino (77,3% frente a 45,5%, respectivamente). En cambio, los aislados de *Enterococcus* spp. se mantuvieron muy sensibles a la penicilina (94,6%) y a la vancomicina (97,3%).

## Infecciones urinarias en pacientes hospitalizados

La frecuencia de los agentes patógenos causantes de infecciones urinarias más comúnmente aislados en América Latina (Cuadro 1) fue la siguiente: *E. coli* (52,5%), *Klebsiella* spp. (12,3%), *P. aeruginosa* (7,5%), *Proteus mirabilis* (4,9%) y *Enterobacter* spp. (4,3%). Esos resultados variaron ligeramente de un país a otro. En el Cuadro 9 se presentan los resultados de los análisis de sensibilidad de esos agentes patógenos por orden de aparición. Las cefalosporinas y otros compuestos  $\beta$ -lactámicos (excepto ampicilina y cefazolina) fueron activos contra la mayoría de los aislados de *E. coli*. La cefepima fue la más activa de las cefalosporinas (sensibilidad de 98,4%) y el imipenem, el más activo de los demás compuestos  $\beta$ -lactámicos. De las cepas de *E. coli*, 8,1% eran del fenotipo productor de BLEA según los criterios del NCCLS (14). Las fluoroquinolonas fueron menos activas que muchos de los demás compuestos, y se observó resistencia cruzada en la mayoría de esos medicamentos. El fármaco trimetoprima/sulfametoxazol, comúnmente empleado para tratar las infecciones urinarias, no mostró actividad contra casi

**CUADRO 8. Sensibilidad a los antimicrobianos de los tres agentes patógenos gramnegativos más comunes causantes de infecciones de la piel y de los tejidos blandos en América Latina**

Clase/antimicrobiano	Agente patógeno (grado de prevalencia/número examinado)		
	<i>S. aureus</i> (1/133)	<i>Enterococcus</i> spp. (5/37)*	ECN (7/22)†
	% susc. ¶	% susc. ¶	% susc. ¶
Penicilina	3,8	94,6	4,5
Oxacilina	68,4	0,0	9,1
Clindamicina	72,9	0,0	54,5
Eritromicina	27,1	10,8	36,4
Ciprofloxacina	67,7	27,0	45,5
Gatifloxacina	84,2	64,9	77,3
Trovafloxacina	79,7	56,8	54,5
Gentamicina	69,2	83,8	31,8
Tetraciclina	75,9	37,8	54,5
Trimetoprima/ sulfametoxazol (1:19)	82,0	70,3	40,9
Vancomicina	100,0	97,3	100,0

\* Incluye *E. faecalis* (31 cepas), *E. faecium* (3 cepas), *E. avium* (2 cepas) y una cepa no especificada de *Enterococcus* spp.

† ECN = estafilococos coagulasa-negativos que incluyen 11 cepas sin especificar de *Staphylococcus* spp., *S. epidermidis* (6 cepas), *S. haemolyticus* (4) y *S. equorum* (1).

¶ Categorías de sensibilidad interpretadas según los criterios del NCCLS [1998]. La sensibilidad a la gatifloxacina, una fluoroquinolona objeto de investigación, se definió a partir de una CIM de  $\leq 2$   $\mu$ g/ml.

**CUADRO 9. Sensibilidad a los antimicrobianos de los cinco agentes patógenos gramnegativos más comunes causantes de infecciones urinarias en América Latina**

Clase/antimicrobiano	Agente patógeno (grado de prevalencia/número examinado)				
	<i>E. coli</i> (1/246)	<i>Klebsiella</i> spp. (2/60)	<i>P. aeruginosa</i> (3/35)	<i>P. mirabilis</i> (4/23)	<i>Enterobacter</i> spp. (5/20)
	% susc.*	% susc.*	% susc.*	% susc.*	% susc.*
<i>Cefalosporinas</i>					
Cefazolina	74,4	53,3	0,0	65,2	0,0
Cefuroxima	90,7	60,0	0,0	78,3	15,0
Ceftriaxona	96,7 (4,9)†	75,0 (35,0)†	0,0	78,3	65,0
Ceftazidima	97,2 (8,1)†	71,7 (37,7)†	54,3	87,0	60,0
Cefepima	98,4	81,7	37,1	91,3	90,0
<i>Otros compuestos β-lactámicos</i>					
Ampicilina	40,7	3,3	0,0	56,5	0,0
Aztreonam	96,3 (7,3)†	70,0 (37,7)†	28,6	82,6	60,0
Imipenem	99,2	98,3	77,1	91,3	100,0
Piperacilina/ tazobactam (4 µg/ml)	87,8	61,7	62,9	87,0	65,0
<i>Aminoglucósidos</i>					
Amikacina	98,4	83,3	71,4	82,6	80,0
Gentamicina	89,4	71,7	25,7	73,9	75,0
Tobramicina	90,7	68,3	40,0	73,9	60,0
<i>Fluoroquinolonas</i>					
Ácido nalidixico	75,6	58,3	0,0	60,9	40,0
Ciprofloxacina	82,5	75,0	37,1	65,2	65,0
Gatifloxacina	83,7	85,0	34,3	65,2	65,0
Levofloxacina	81,3	81,7	28,6	65,2	65,0
Trovafloxacina	82,5	68,3	20,0	65,2	55,0
<i>Otros</i>					
Nitrofurantoína	84,1	20,0	0,0	0,0	20,0
Tetraciclina	50,4	58,3	0,0	4,3	40,0
Trimetoprima/ sulfametoxazol (1:19)	43,1	53,3	0,0	56,5	30,0

\* Categorías de sensibilidad interpretadas según los criterios del NCCLS [1998]. La sensibilidad a la gatifloxacina y la trovafloxacina, fluoroquinolonas objeto de investigación, se definió a partir de CIM de  $\leq 2$  µg/ml y  $\leq 1$ , respectivamente.

† Indica el número de cepas (%) en las que los criterios para exámenes son compatibles con la producción de BLEA.

ninguno de los aislados de *E. coli* (sensibilidad de 43,1%). La nitrofurantoína, antiguo agente empleado exclusivamente para tratar las infecciones urinarias, mostró actividad solo contra *E. coli* (sensibilidad de 84,1%).

La cefepima fue la cefalosporina más activa contra *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* spp. Más de 35% de las cepas de *Klebsiella* mostraron resistencia al aztreonam, a la ceftriaxona o a la ceftazidima con CIM de  $\geq 2$  µg/mL, lo que indica la existencia de un fenotipo productor de BLEA (14). Se observó transmisión de un paciente a otro en varios centros donde se detectaron aislados productores de BLEA (Cuadro 10). Menos de 70% de los aislados

de *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* spp. eran sensibles a la piperacilina/tazobactam. Las fluoroquinolonas resultaron tener buena actividad contra *Klebsiella* spp., pero 65% o menos de los aislados de *Enterobacter* spp. eran sensibles a esos fármacos. La amikacina fue el más activo de los aminoglucósidos contra *Klebsiella* y *Enterobacter* (sensibilidad de 83,3% y 80,0%, respectivamente), lo que indica que en los centros brasileños de vigilancia puede haber una enzima inactivadora de los aminoglucósidos mediada por plásmidos. La trimetoprima/sulfametoxazol, la tetraciclina y la ampicilina (lista de medicamentos esenciales de la OMS) tuvieron actividad limitada contra los agentes

**CUADRO 10. Extensa evaluación de las cepas\* de *Klebsiella* spp. y *E. coli* productoras de BLEA aisladas de casos de bacteriemia, con posibles características de agrupación epidemiológica, obtenidas en el Programa SENTRY de Vigilancia de los Antimicrobianos en seis países de América Latina<sup>†</sup> en 1997**

Centros médicos/ cepa no.	Resultados de la tipificación <sup>‡</sup>		CIM (µg/ml) <sup>*</sup>			Resistencia conjunta <sup>†</sup>	pl <sup>#</sup>
	Ribotipo	PFGE	Meropenem	Cefepima	Cefoxitina		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>							
41/K22	204-1	G	≤0,06	4	4	AG,S	5,4,7,6,8,2
41/K23	204-1	G	≤0,06	2	8	AG,S	5,4,7,6,8,2
41/K24	204-1	G	0,12	16	8	AG,S	5,4,7,6,8,2
41/K25	204-1	G	≤0,06	2	8	AG,S	7,6,8,2
41/K26	204-1	G	≤0,06	1	4	AG,S	5,4,7,6
42/K30	204-1	H	≤0,06	8	8	AG,F,T,S	5,4,6,8,7,6,8,2
42/K31	204-1	H	≤0,06	16	8	AG,F,T,S	5,4,7,6
43/K35	204-1	H	0,12	>16	16	AG,F,T,S	5,4/5,6/6,8/7,6/8,2
40/K15	614-1	F	≤0,06	8	16	AG,T,S	5,4/7,6
40/K16	614-1	F	≤0,06	>16	>32	AG,F,T,S	5,4/7,6
42/K29	614-4	I	≤0,06	16	4	AG,F,T,S	5,4/7,6
42/K32	614-4	I	≤0,06	8	8	AG,F,T,S	5,4/7,0/7,6
42/K33	614-4	I	≤0,06	16	4	AG,T,S	5,4/7,0/7,6
42/K34	614-4	I	≤0,06	8	4	AG,F,T,S	5,4/7,0/7,6
39/K12	621-1	E	≤0,06	>16	8	AG	5,4/6,5/6,8/7,6/8,0
39/K13	621-1	E	0,25	>16	8	AG,F,T,S	5,4/6,5/6,8/7,6/8,0
<i>E. coli</i>							
48/E8	182-2	G	≤0,06	2	2	AG,S	5,4/7,0/7,6
48/E9	182-2	G	≤0,06	1	2	AG,S	5,4/7,0/8,2
48/E10	182-2	G	≤0,06	4	2	AG,S	5,4/7,0/8,2
40/E4	241-4	J	≤0,06	>16	32	AG,F,T,S	5,4/8,0
42/E5	241-4	K	≤0,06	>16	8	AG,F,T,S	5,4/7,0
43/E6	241-4	L	≤0,06	8	2	AG,S	5,4/7,6
46/E7	241-4	M	≤0,06	8	16	AG,S	5,4/7,0/7,6

\*La producción de BLEA se confirmó con el método de E-test con una concentración fija de ácido clavulánico (2 µg/ml). Se determinó que la prueba era positiva cuando había una reducción gradual de la dilución de > 2 log<sub>2</sub> en la CIM de ácido clavulánico en comparación con la de cefalosporina sola.

<sup>†</sup>Localización de los centros médicos: Brasil (3), Argentina (2), Chile (2), Colombia (1), México (1) y Uruguay (1).

<sup>‡</sup>La tipificación molecular se efectuó con Riboprinter y PFGE (electroforesis en gel en campo pulsado).

<sup>†</sup>La resistencia conjunta se definió a partir de una CIM indicadora de resistencia de grado intermedio o alto, según los criterios del NCCLS [1998]. F = fluoroquinolona (con la ciprofloxacina como medicamento índice), AG = aminoglucósido (con la tobramicina como medicamento índice), T = tetraciclina y S = trimetoprima/sulfametoxazol.

<sup>#</sup>Análisis por enfoque isoeléctrico.

patógenos causantes de infecciones urinarias nosocomiales más prevalentes en el Brasil.

Los resultados más destacados de las pruebas de sensibilidad fueron los correspondientes a *P. aeruginosa*: el número de aislados sensibles a los medicamentos contra *Pseudomonas* fue muy limitado. Los medicamentos más activos fueron imipenem (sensibilidad de 77,1%), amikacina (71,4%) y piperacilina/tazobactam (62,9%); menos de 60,0% de los aislados fueron sensibles al resto de los com-

puestos. En particular, la sensibilidad a las fluoroquinolonas varió de 0 (ácido nalidixico) a 37,1% (ciprofloxacino). El predominio de *P. aeruginosa* y el perfil de resistencia de los aislados indican una vez más que esos aislados se tomaron para cultivo de pacientes hospitalizados por un período prolongado y sometidos a varios tratamientos con antimicrobianos para afecciones urinarias crónicas. Sin embargo, la aparición de cepas polirresistentes es motivo de preocupación.

Casi todos los enterococos aislados de pacientes con infecciones urinarias se identificaron como *E. faecalis* (90,0%); no se detectó *E. faecium*. Todos los aislados fueron sensibles a la penicilina y un aislado distinto de *E. faecalis* presentó resistencia de grado intermedio a la vancomicina. Se detectó resistencia de alto grado a la gentamicina en 40% de los enterococos.

### Investigaciones moleculares de cepas con resistencia a los antimicrobianos

En 1997 se estudiaron con más detalle en hemocultivos los aislados del fenotipo productor de BLEA (7, 20). Los aislados productores de una enzima habitable (2 µg/mL de ácido clavulánico) con el método de E-test (29) se estudiaron luego con ribotipificación, PFGE e IEF (15, 16, 19). Las técnicas de epidemiología molecular son útiles como instrumentos para evaluar la propagación de los mecanismos de resistencia dentro de un hospital, una comunidad, un país o incluso un continente. La presión selectiva ejercida por el uso de medicamentos antimicrobianos es el principal factor de la aparición de numerosos mecanismos de resistencia. Sin embargo, la propagación del mecanismo puede ser el resultado de la diseminación clonal de cepas resistentes (transmisión de un paciente a otro), la propagación del genoma de resistencia (ADN de una cepa a otra) o la selección independiente de mutantes resistentes. Cuando los aislados con un mecanismo específico presentan poca variabilidad genómica (imágenes de tipificación idénticas o similares), hay profundas sospechas de propagación clonal de las cepas resistentes (de un paciente a otro). La resistencia de los estafilococos a la oxacilina es quizá el mejor ejemplo de esta clase de propagación de la resistencia (30). Otros mecanismos de resistencia que pueden difundirse de esa forma son la resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina, la de los enterococos a la vancomicina y la de *Acinetobacter* spp. al imipenem (31).

Por otra parte, la gran variabilidad genómica de los aislados que resultan tener un cierto me-

canismo de resistencia indica que hay selección de mutantes resistentes en distintas cepas, debido quizá a la presión selectiva ejercida por el uso de antimicrobianos. El mejor ejemplo de esta clase de propagación en América Latina es la resistencia a los compuestos β-lactámicos por causa de la producción de BLEA. Los datos del Programa SENTRY, así como de otros estudios locales, han documentado una enorme variabilidad genómica de las cepas productoras de BLEA. La presión selectiva también parece ser el principal factor contribuyente a la propagación de la resistencia a las cefalosporinas de "tercera generación" debido a la producción de β-lactamasas inducibles por mediación cromosómica de la clase 1. Aunque la resistencia de *P. aeruginosa* al imipenem puede propagarse de un paciente a otro, la amplia variabilidad genómica de algunas de esas cepas polirresistentes en nuestros hospitales indica que la presión selectiva ejercida por los antibióticos puede desempeñar un papel importante en la propagación de esa resistencia.

Se clasificó un total de 7 aislados de *E. coli* y 16 de *K. pneumoniae* y los resultados se presentan en el Cuadro 10. Se observó posible transmisión de un paciente a otro (*E. coli* ribotipo 182-2 y patrón G de PFGE; *K. pneumoniae* ribotipo 204-1 y patrón G de PFGE) en ambas instituciones. Se observó amplia diversidad genética en el resto de los aislados productores de BLEA. El examen de otros datos fenotípicos y moleculares (pI) en las cinco cepas posiblemente epidémicas de *K. pneumoniae* en el centro médico 041 señala solamente dos aislados (K24, K26) con resultados moleculares idénticos, pero esas cepas eran muy diferentes en su expresión fenotípica de la actividad β-lactámica; la transmisión parece ser dudosa. Asimismo, en el centro médico 048, solo dos de las tres cepas posiblemente epidémicas de *E. coli* (E8-10) arrojaron resultados moleculares y fenotípicos idénticos, lo que indica un solo episodio probable de transmisión nosocomial.

Se documentó una extrema variación de los resultados de pI y se encontró resistencia con-

junta más comúnmente a los aminoglucósidos (84,6%), la tetraciclina (30,8%) y las sulfonamidas (69,2%). La resistencia a las fluoroquinolonas fue más rara (7,7%). Las diversas clases de carbapenem (imipenem, meropenem) se mantuvieron activas y se observaron resultados intermedios o sensibles con cefoxitina en 25 de 26 aislados (poca probabilidad de AmpC). Las CIM de cefepima fueron  $\leq 16 \mu\text{g}/\text{mL}$  (intermedia) y  $\leq 1 \mu\text{g}/\text{mL}$  (concentración para examen de BLEA según los criterios del NCCLS) en 96,2% y 25,0% de las cepas, respectivamente.

## CONCLUSIONES

Los bacilos gramnegativos y *S. aureus* fueron los principales agentes patógenos causantes de infecciones graves en los centros médicos de América Latina que participaron en el Programa SENTRY de vigilancia de la resistencia antimicrobiana. El predominio de *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. y el alto grado de resistencia a la mayoría de los antimicrobianos son motivo de profunda preocupación en el Brasil y en toda la América Latina. Puesto que solo el imipenem y la tetraciclina presentan actividad *in vitro* contra *Acinetobacter* spp., el uso frecuente de las distintas clases de carbapenem podría dar lugar a grados de resistencia aún mayores. En la actualidad, la incidencia de *P. aeruginosa* resistente al imipenem en el Brasil está aumentando. Otro motivo de preocupación es el número epidémico de cepas de *Klebsiella* spp. y *E. coli* productoras de BLEA en muchos centros médicos latinoamericanos, que es mucho mayor que el observado en otras regiones del mundo. La resistencia de *P. aeruginosa* y *Enterobacteriaceae* a las fluoroquinolonas, de *S. aureus* a la oxacilina y de neumococos a la penicilina y a trimetoprima/sulfametoxazol fue otro problema importante identificado en este estudio de vigilancia en marcha.

Cabe señalar que en 1997 no se observó resistencia de los enterococos (42 aislados

invasivos), *S. aureus* y *S. pneumoniae* a la vancomicina.

Las razones de las altas tasas de resistencia a otros antimicrobianos observadas en el presente estudio no están claras, pero este parece ser un problema común en América Latina. Esas modalidades de resistencia pueden guardar relación con prácticas deficientes de control de infecciones, amplia disponibilidad y profuso empleo de antimicrobianos, las condiciones del clima u otras prácticas médicas no determinadas que pueden variar según la región geográfica. Este estudio de referencia (1997) servirá de comparación para los futuros estudios de vigilancia de los problemas de resistencia emergente en las naciones de América Latina, incluso para el Programa SENTRY en curso. Las altas tasas de resistencia observadas en este estudio subrayan la necesidad de llevar a cabo la vigilancia y de introducir medidas correctivas energéticas en cada localidad.

## AGRADECIMIENTO

Los autores desean agradecer a Michael A. Pfaller, Gary V. Doern, Ana C. Gales y Kari Kugler su gran aporte al Programa SENTRY. Este estudio se realizó con una subvención de Bristol Myers Squibb.

Los participantes latinoamericanos en el Programa SENTRY son los siguientes: J.M. Casellas (Centro de Estudios de Antimicrobianos, San Isidro) y J. Smayevsky (Laboratorio de Microbiología C.E.M.I.C., Buenos Aires), Argentina; H.S. Sader (también coordinador en América Latina), J. Sampaio (Laboratorio Lâmina, Rio de Janeiro) y C. Zoccoli (Laboratorio Santa Lúzia, Florianópolis), Brasil; V. Prado (Facultad de Medicina de Chile, Santiago) y E. Palavecino (Universidad Católica de Chile, Santiago), Chile; J.A. Robledo (Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín), Colombia; J. Sifuentes-Osornio (Instituto Nacional de la Nutrición, México, D.F.), México; H. Bagnulo (Hospital Maciel, Montevideo), Uruguay.

## REFERENCIAS

1. Jones RN. Impact of changing pathogens and antimicrobial susceptibility patterns in treatment of serious infections in the hospitalized patients. *Am J Med* 1996; 100(suppl 6A): 3S-12S.
2. Jones RN, Pfaller MA. Bacterial resistance: A world-wide problem. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 31:379-388.
3. Jones RN, Kehrberg EN, Erwin ME, Anderson SC, and the Fluoroquinolone Resistance Surveillance Group. Prevalence of important pathogens and antimicrobial activity of parenteral drugs at numerous medical centers in the United States. I. Study on the threat of emerging resistance: real or perceived? *Diagn Microbiol Infect Dis* 1994;19:203-215.
4. Ballow CH, Schentag JJ. Trends in antibiotic utilization and bacterial resistance: report of the National Nosocomial Resistance Surveillance Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992;15:37S-42S.
5. Sader HS, Mimica I, Rossi F, et al. Evaluation of the *in vitro* activity of cefepime compared to other broad-spectrum cephalosporines against clinical isolates from 18 Brazilian hospitals by using the E-test. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;28:87-92.
6. Gales AC, Sader HS, Mimica I, et al. Comparative *in vitro* activity of meropenem versus other extended-spectrum antimicrobial agents against 2085 clinical isolates tested in 13 Brazilian centers. *Braz J Infect Dis* 1997;1:294-305.
7. Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Winokur PL, Gales AC, Sader HS, Kugler K, Beach M, and the SENTRY Participants Group. Survey of bloodstream infections due to gram-negative bacilli: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in 1997 in the United States, Canada, and Latin America for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Clin Infect Dis* 1999. [En prensa].
8. Gales AC, Jones RN, Sader HS, and the SENTRY Study Group. A two-year assessment of the pathogen frequency and antimicrobial resistance patterns among organisms isolated from skin and soft tissue infections in Latin American Hospitals: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Emerging Infect Dis* 1999. [En prensa].
9. Jones RN, Pfaller MA, Doern GV, Fluit A, Verhoef J, and the SENTRY Antimicrobial Surveillance Group. Antimicrobial activity of gatifloxacin (AM-1155, CG5501), and four other fluoroquinolones tested against 2,046 recent clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* from Europe, South America, Canada, and the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999. [En prensa].
10. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Kugler KC, Beach ML, and The SENTRY Participants Group. Survey of blood stream infections due to gram-positive cocci: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in 1997 in the United, Canada, and Latin America from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother* 1999. [En prensa].
11. Sader HS, Jones RN, Gales AC, Kugler K, Pfaller MA, Doern GV, and the SENTRY Latin American Study Group. Antimicrobial susceptibility patterns for pathogens isolated from patients in Latin American medical centers with a diagnosis of pneumonia: analysis of results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997). *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 32:289-301.
12. Sader HS, Jones RN, Winokur PL, Pfaller MA, Doern GV, Barrett T, and the SENTRY Study Group, Latin America. Antimicrobial susceptibility of bacteria causing urinary tract infections in Latin American hospitals: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997). *Clin Microbiol Infect* 1999. [En prensa].
13. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A4. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA, 1997.
14. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Supplemental tables, M100-S9. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA, 1999.
15. Pfaller MA, Wendt C, Hollis RJ. Comparative evaluation of an automated ribotyping system versus pulsed-field gel electrophoresis for epidemiological typing of clinical isolates of *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* from patients with recurrent gram-negative bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996;25:1-8.
16. Sader HS, Pfaller MA, Jones RN. Prevalence of important pathogens and the antimicrobial activity of parenteral drugs at numerous medical centers in the United States. II. Study of the intra- and inter-laboratory dissemination of extended spectrum  $\beta$ -lactamase producing Enterobacteriaceae. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1994;20:203-208.
17. Cartwright SJ, Waley SG. Purification of  $\beta$ -lactamases by affinity chromatography on phenylboronic acid-agarose. *Biochemical J* 1984;221:505-512.
18. Doern GV, Jones RN, Hugh Gerlach E, Washington JA, Biedenbach DJ, Brueggemann A, Erwin ME, Knapp C, Raymond J. Multicenter clinical laboratory evaluation of a  $\beta$ -lactamase disk assay employing a novel chromogenic cephalosporine, S1. *J Clin Microbiol* 1995;33:1665-1667.
19. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for  $\beta$ -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1211-1233.
20. Sader HS, Sampaio JLM, Zoccoli C, Jones RN. Summary of the SENTRY antimicrobial surveillance

- program results in three Brazilian medical centers for 1997. *Braz J Infect Dis* 1999. [En prensa].
21. Gales AC, Bolmström A; Sampaio J; Jones RN; Sader HS. Antimicrobial susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBL) isolated in Brazilian hospitals. *Braz J Infect Dis* 1997; 1:196–203.
  22. Hashimoto A, Silbert S, Reis A, Souza VF, Sader HS. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteria isolated from blood stream infections: Results from a Brazilian multicenter study. En: Abstracts book of The 99<sup>th</sup> General Meeting of the American Society for Microbiology. Chicago, EE.UU., 1999.
  23. Baraibar J, Correa H, Mariscal D, Gallego M, Valles J, Rello J. Risk factors for infection by *Acinetobacter baumannii* in intubated pacientes with nosocomial pneumonia. *Chest* 1997; 112:1050–1054.
  24. Forster DH, Daschner FD. *Acinetobacter* species as nosocomial pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17:73–77.
  25. Levin AS, Teixeira LM, Sessego JF, Barone AA. Resistance of *Streptococcus pneumoniae* to antimicrobials in São Paulo, Brazil: Clinical features and serotypes. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1996; 38:187–192.
  26. Kertesz DA, Di Fabio JL, Brandileone MCC, Castañeda E, Echániz-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; 26:1355–1361.
  27. Sader HS, Mendes CF, Pignatari AC, Pfaller AC. Use of macrorestriction analysis to demonstrate inter-hospital spread of multiresistant *Acinetobacter baumannii* in São Paulo, Brazil. *Clin Infect Dis* 1996;23:631–634.
  28. Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996;9: 148–165.
  29. Cormican MG, Marshall SA, Jones RN. Detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing strains by the E-test ESBL screen. *J Clin Microbiol* 1996; 34:1880–1884.
  30. Sader HS, Pignatari AC, Hollis RJ, Jones RN. Evaluation of interhospital spread of oxacilline-resistant *Staphylococcus aureus* in São Paulo, Brazil, using pulsed-field gel electrophoresis of chromosomal DNA. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15:320–323.
  31. Sader HS, Mendes CF, Pignatari AC, Pfaller AC. Demonstration of inter-hospital spread of multi-resistant *Acinetobacter baumannii* in São Paulo, Brazil by DNA macrorestriction analysis. *Clin Infect Dis* 1996; 23:631–634.

# NEISSERIA GONORRHOEAE EN CANADÁ

Lai-King Ng<sup>1</sup>

---

*En este trabajo se presenta un análisis de la aparición de Neisseria gonorrhoeae resistente a los antibióticos en el Canadá. Se recolectaron aislados de laboratorios de salud pública y de referencia que fueron clasificados en el Laboratorio Nacional de Enfermedades de Transmisión Sexual (NLSTD) en Winnipeg.*

*Los aislados se enviaron voluntariamente al NLSTD. El programa nacional de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos de N. gonorrhoeae en los laboratorios canadienses trata de captar las características de todos los aislados resistentes en el país.*

*Los aislados fueron examinados por los laboratorios a los que se enviaron para determinar la resistencia a la penicilina o a la tetraciclina mediada por plásmidos y la resistencia mediada por cromosomas. Los aislados resistentes se enviaron al NLSTD para clasificación más detallada. Además, todos los aislados de los niños canadienses se enviaron al NLSTD para pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos y tipificación. Los métodos de tipificación incluyeron análisis de auxotipos, serotipos y perfil de plásmidos. Los datos se analizaron para suministrar información sobre la tasa de infección por gonorrea, la prevalencia de resistencia a los antimicrobianos y la distribución de diferentes tipos de resistencia en el país.*

*El número de casos de gonorrea en el Canadá ha disminuido, pero la resistencia a los antimicrobianos sigue siendo motivo de preocupación nacional. Aunque las tendencias y la baja incidencia nos llevan a creer que nuestra meta nacional de eliminación de la gonorrea endémica en el Canadá para 2010 es realista, estamos conscientes de que el éxito dependerá, en parte, de la eficacia de la antibioticoterapia. Por ende, es importante continuar la vigilancia nacional de la farmacorresistencia de los gonococos.*

## INTRODUCCIÓN

La gonorrea, causada por *Neisseria gonorrhoeae*, es una de las enfermedades de transmisión sexual (ETS) de origen bacteriano más comunes en el mundo y ocupa el segundo lugar entre las ETS notificadas con más frecuen-

cia en el Canadá. En 1996, las mayores tasas de infección por gonococos ocurrieron en regiones con las mayores concentraciones de Comunidades de las Primeras Naciones, incluidos los Territorios del Noroeste (187,8 por 100.000 habitantes), Yukón (31,8 por 100.000) y Manitoba (48,4 por 100.000), y las menores, en las regiones marítimas (0,4 a 10,3 por 100.000) (1).

En el Canadá se emplean varias estrategias de control de las ETS, como son tratamiento antimicrobiano, métodos sensibles de detección

---

<sup>1</sup> National Laboratory for Sexually Transmitted Diseases, Bureau of Microbiology, Laboratory Centre for Disease Control, Health Canada, Room H2570-1015, Arlington St., Winnipeg, Manitoba, Canada, R3E 3R2.

y de diagnóstico preciso y programas educativos y de notificación de parejas para que el público tenga más conciencia de estas enfermedades. Con esas estrategias, el número de casos notificados de infección por *N. gonorrhoeae* en los hospitales canadienses se ha reducido de un máximo de 56.330 en 1981 a 5.023 en 1996 (Figura 1). Esto representa una reducción de la tasa de infección de 226,2 por 100.000 habitantes en 1981 a 16,8 por 100.000 en 1996.

A pesar de que la incidencia de gonorrea notificada en el Canadá ha disminuido 10 veces, esta enfermedad sigue siendo un importante problema de salud pública, que causa de 20% a 40% de los casos de enfermedad pélvica inflamatoria y 14% de la infertilidad producida por salpingitis. Durante el período de 1985 a 1996, las mayores tasas de incidencia de gonorrea en mujeres se observaron en el grupo de 15 a 19 años de edad, lo que indica un cambio de la incidencia en las jóvenes (Figura 2) (1). La carga de morbilidad de las infecciones gonocócicas femeninas y de sus

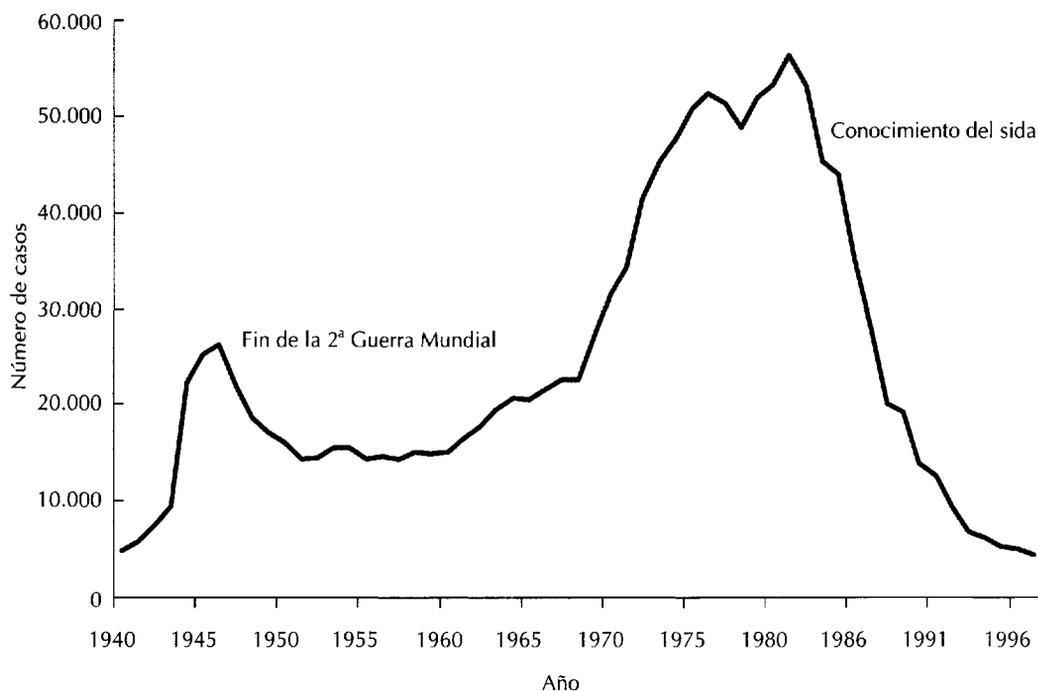
repercusiones tiene un costo anual que se estima en más de \$43 millones de dólares canadienses por concepto de asistencia sanitaria.

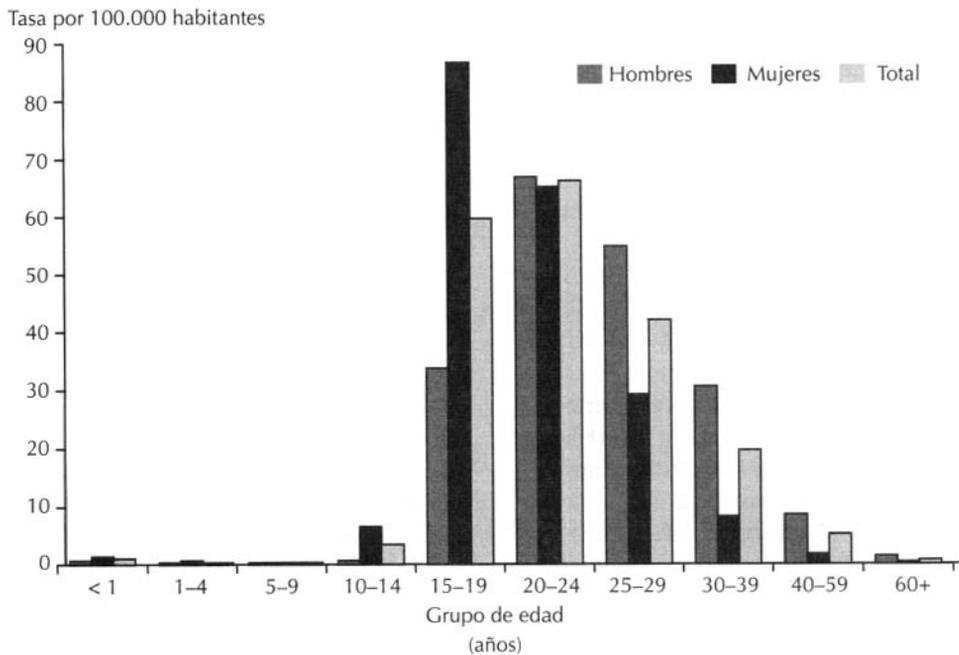
Puesto que el tratamiento antimicrobiano es una de las intervenciones importantes para controlar la gonorrea en el Canadá, la aparición de farmacorresistencia de *N. gonorrhoeae* es motivo de preocupación. El tratamiento inapropiado puede ocasionar fracaso terapéutico y, por tanto, aumentar el riesgo de transmisión. En este informe se examinarán las tendencias, la distribución y el estado actual de los aislados de *N. gonorrhoeae* resistente en el Canadá.

### VIGILANCIA NACIONAL DE *N. GONORRHOEAE* RESISTENTE A LOS ANTIBIÓTICOS

El Laboratorio Nacional de Enfermedades de Transmisión Sexual (NLSTD) y el Centro de Laboratorios de Control de Enfermedades

FIGURA 1. Casos de *Neisseria gonorrhoeae* notificados, por año, Canadá, 1940-1996



**FIGURA 2. Distribución de los casos de gonorrea, por edad y sexo, Canadá, 1996**

del Departamento de Salud del Canadá han venido vigilando la sensibilidad de los gonococos a los antibióticos desde los años setenta, para comprobar la eficacia del tratamiento. En 1976, se identificó y clasificó en el NLSTD la primera cepa de *N. gonorrhoeae* productora de penicilinas (NGPP) mediada por plásmidos, y en 1986, se identificaron dos casos de *N. gonorrhoeae* con resistencia de alto grado a la tetraciclina (NGRT), mediada por plásmidos. Además de las cepas de NGPP y NGRT, la resistencia cromosómica también es motivo de preocupación y ha contribuido al fracaso terapéutico con más frecuencia (2).

El programa de vigilancia ha evolucionado gracias a la ampliación de la capacidad de los laboratorios de salud pública de todo el país y también por el uso de diferentes clases de antibioticoterapia. En la actualidad, los aislados hechos en las clínicas y los laboratorios de los hospitales se envían al laboratorio provincial de salud pública correspondiente o al laboratorio de referencia local para análisis de

la sensibilidad. Todos los aislados resistentes a la penicilina o a la tetraciclina y los cromosómicos se enviaron voluntariamente al NLSTD para su clasificación más detallada. Además, todos los aislados tomados de niños menores de 14 años de edad se envían también al NLSTD. A fin de lograr que los datos sobre la resistencia a los antimicrobianos fuesen comparables entre los diferentes laboratorios, en 1992 se implantó un programa nacional de competencia. Puesto que no todos los laboratorios vigilan el mismo grupo de antibióticos, en el NLSTD también se realizaron pruebas de sensibilidad de los antibióticos no analizados en otros laboratorios.

Los antibióticos observados en el NLSTD fueron penicilina, ceftriaxona, cefixima, tetraciclina, espectinomicina, ciprofloxacino, eritromicina y azitromicina. Los aislados se diferenciaron empleando un análisis de auxotipos, serotipos y perfil de plásmidos. Para confirmar la producción de  $\beta$ -lactamasa en aislados de NGPP, se empleó hidrólisis de

nitrocefina. El mecanismo de resistencia de alto grado a la tetraciclina, mediada por plásmidos, se confirmó por hibridación del ADN con una sonda de ADN que contenía la secuencia *tet(M)* o con la prueba de reacción en cadena de la polimerasa. Este último método se ha empleado desde 1997 con iniciadores descritos por Xia *et al.*, que permiten distinguir los plásmidos de origen holandés o estadounidense (3).

### DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE *N. GONORRHOEAE* RESISTENTE EN CANADÁ

En 1996, 69% de los 1.256 aislados recibidos en el NLSTD provinieron de Ontario. Entre los aislados resistentes enviados de esa provincia, 71% eran de NGRT; 6,4% eran PPNG; 8,5, NGPP/RT y 7,5 *N. gonorrhoeae* con resistencia cromosómica (NGRCM). Los aislados de NGRT de Ontario representaron 97% de los aislados canadienses de ese tipo recibidos en el NLSTD en 1996. En cambio, las cepas resistentes de Quebec mostraron una proporción

de NGPP (34%) mayor que la de NGRT (9,7%) y NGPP/RT (9,7%). Muchas de las cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes presentaron resistencia cromosómica (44%), pero no hubo cepas NGRCM (multirresistencia a penicilina, tetraciclina y eritromicina). La distribución de los diferentes tipos de resistencia en Alberta y Columbia Británica fue más equitativa y mucho menor que en Ontario y Quebec.

### CARACTERÍSTICAS DE LOS AISLADOS DE *N. GONORRHOEAE* RESISTENTES EN CANADÁ

Las características de los aislados de gonococos resistentes en el Canadá en 1995 se resumen de la manera siguiente. Casi todos los gonococos resistentes (81%) son del tipo silvestre (que no requiere prolina, NR); en seguida están los del auxotipo que requiere prolina (P-) (8%) (Figura 3). Los serotipos más comunes en los aislados de gonococos resistentes fueron IB-1 e IB-2 pertenecientes al auxotipo NR (Figura 4). Los perfiles de plásmidos en los auxotipos/serotipos (A/S)

FIGURA 3. Distribución de auxotipos de *Neisseria gonorrhoeae* resistente en Canadá, 1995

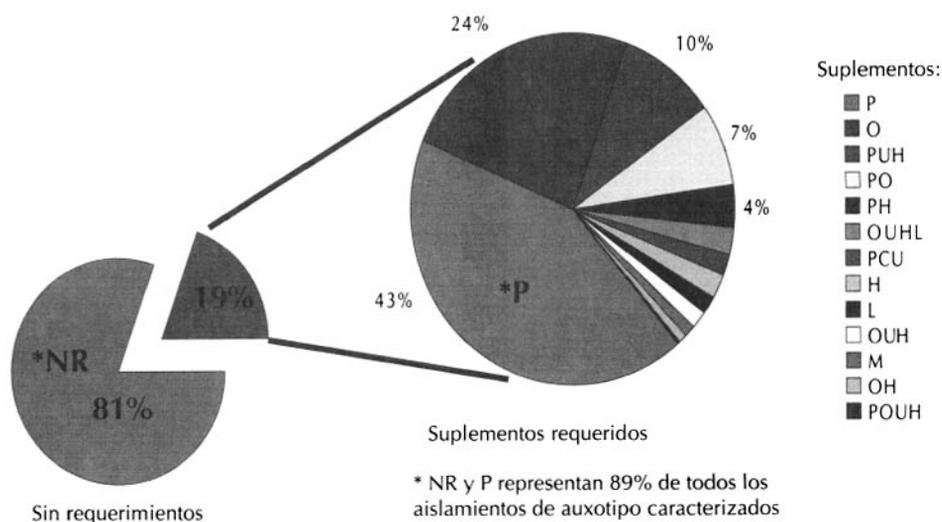
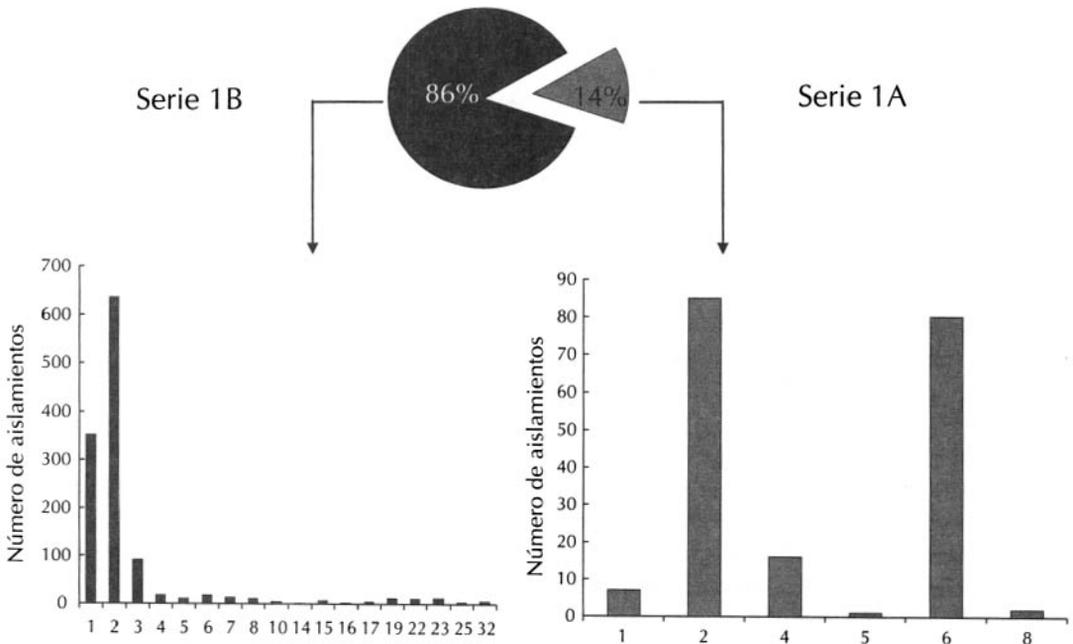


FIGURA 4. Distribución de los serotipos de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes en Canadá, 1995

más comunes, a saber, NR/IB-1 y NR/IB-2, estuvieron constituidos principalmente por cepas que contenían tanto el plásmido críptico (2.6 Mda) como los plásmidos resistentes a la tetraciclina (25.2 Mda) (Figura 5).

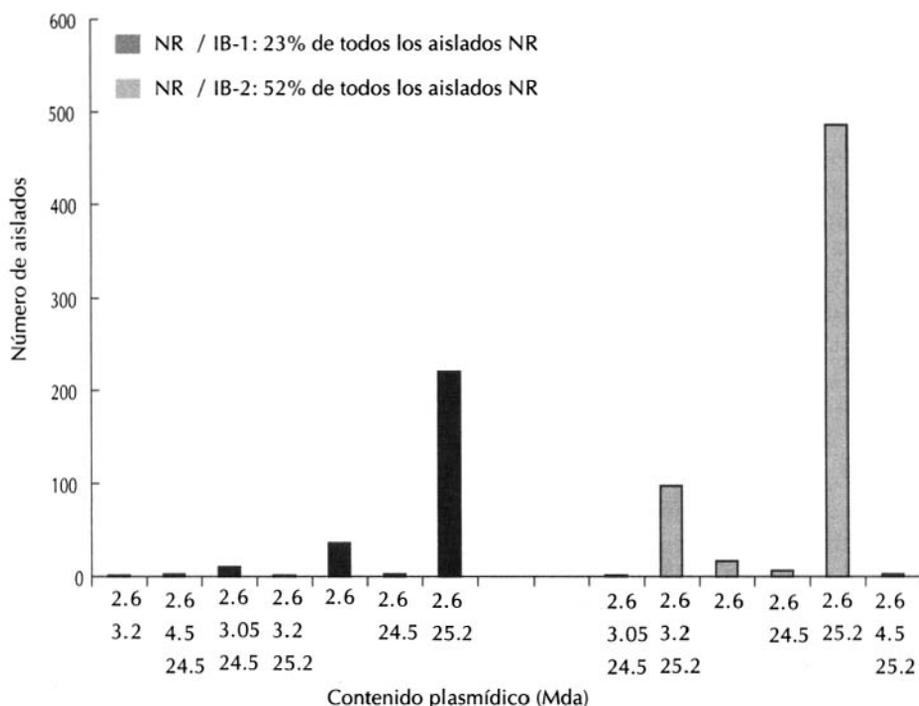
Por el contrario, la distribución de los perfiles plasmídicos de las cepas P (Figura 6) fue distinto al de las cepas NR (véase la Figura 5). El perfil plasmídico con los plásmidos 2.6 Mda y 25.2 Mda. De NGRT fue menos dominante en las cepas P que en las NR/IB-1 y NR/OB-2. De hecho, el perfil plasmídico más frecuente (46%) solo tenía el plásmido críptico 2.6 Mda (véase la Figura 6) en las cepas de 1995. También se observó la presencia de otros perfiles plasmídicos en cepas P/IB-1, IB-2 e IB-3, entre ellos, los asociados con NGPP y NGRT/PP. El plásmido de  $\beta$ -lactamasa 4.5 Mda fue el más frecuente entre los aislados de PPNG, seguido por el plásmido 3.2 Mda. Solo el plásmido Mda. 4.5 se encontró en asociación

con el plásmido Mda 25.2 aislados de NGRT/PP (véase la Figura 6).

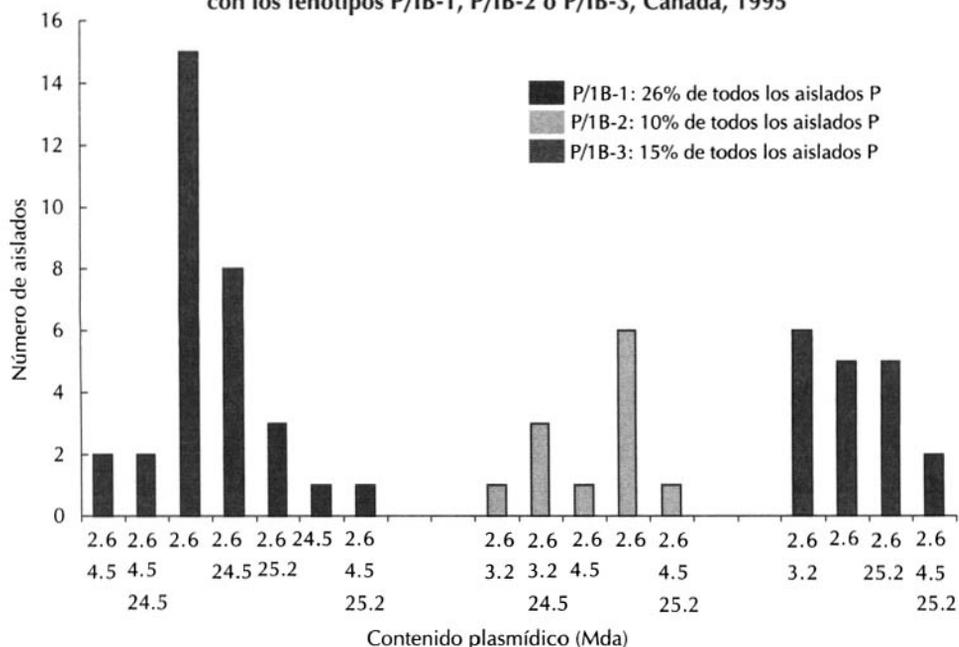
#### **N. GONORRHOEAE PRODUCTORA DE PENICILINASA (NGPP)**

Desde que se aisló NGPP por primera vez en 1976, se registró un aumento continuo de la tasa notificada de aislamiento de ese microorganismo en la década de 1980 y en el año 1990; representó aproximadamente 7% del total de casos notificados. En 1992, la preocupación por el fracaso terapéutico debido a la alta prevalencia del uso de penicilina llevó a revisar las pautas de tratamientos (4). La penicilina ha sido reemplazada por cefalosporinas de tercera generación, como la ceftriaxona y su uso ha sido recomendado solo en zonas donde la prevalencia de NGPP es menos de 3% (4). En los últimos años se ha

**FIGURA 5. Contenido plasmídico de los aislados de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes, con los fenotipos NR/IB-1 o NR/IB-2, Canadá, 1995**



**FIGURA 6. Contenido plasmídico de los aislados de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes, con los fenotipos P/IB-1, P/IB-2 o P/IB-3, Canadá, 1995**



reducido la tasa de prevalencia de NGPP, a 2,2 y 2,4 en 1995 y 1996, respectivamente. La disminución de la prevalencia de NGPP puede deberse en parte al cambio del tratamiento recomendado que se emplea en el país.

En el Cuadro 1 se presentan los perfiles de plásmidos de NGPP en el Canadá entre 1991 y 1996. El plásmido 3.2 Mda es el codificador de  $\beta$ -lactamasa de mayor prevalencia en el Canadá y puede encontrarse con el 24.5 Mda (11% a 24,1%) o sin este (31,3% a 48,0%) en los aislados de gonococos. El plásmido 3.05 Mda que suele coexistir con el 24.5 Mda no es común en los aislados canadienses. Sin embargo, su prevalencia aumentó entre 1993 y 1996 (véase el Cuadro 1). La importancia del plásmido 4.5 Mda pareció variar con el tiempo (véase el Cuadro 1).

Las características fenotípicas de los aislados de NGPP se presentan en el Cuadro 2. En los últimos años, alrededor de la mitad de los aislados de NGPP examinados han sido del auxotipo NR. Estos aislados NR correspondieron con mayor frecuencia a los serotipos IB-1 o IB-2. Los plásmidos que requieren prolina ocuparon el segundo lugar entre los auxotipos más comunes de NGPP. Si bien los serotipos IB-1 e IB-2 también se encuentran entre los aislados de P<sup>r</sup>, son menos prevalentes que los aislados del auxotipo NR.

### **N. GONORRHOEAE RESISTENTE A LA TETRACICLINA (NGRT)**

La resistencia de alto grado a la tetraciclina se debió a la presencia de *tet(M)* en el plásmido 25.2 Mda. Desde que se aisló por primera vez,

en 1986, se ha registrado un continuo aumento de la tasa de aislamiento de NGRT, que en 1991 se acercó a 2,6%. Entre 1992 y 1996 hubo un marcado incremento, cuya máxima proporción fue de 16% en 1995. En 1996, alcanzó 13% aproximadamente.

En los últimos cinco años, casi todos los NGRT aislados han sido del auxotipo que no requiere prolina (NR), a menudo con los serotipos IB-1 e IB-2 (Cuadro 2).

### **NEISSERIA GONORRHOEAE PRODUCTORA DE PENICILINASA Y N. GONORRHOEAE RESISTENTE A TETRACICLINA (NGPP/RT)**

Casi todos los aislados de NGPP/RT contienen los plásmidos 2.6, 3.2 y 25.2 Mda (de 73% a 99% entre 1991 y 1996). El resto tiene el plásmido 4.5 Mda en lugar del 3.2 Mda. No se encontró el plásmido 25.2 Mda resistente a la tetraciclina en otros tipos de plásmidos productores de  $\beta$ -lactamasa.

Es interesante señalar que la clase de A/S de la cepa NGPP/RT fue bastante distinta entre 1985 y 1996. Al parecer, hubo un cambio del tipo de cepa prevalente en el Canadá en 1996 y un menor porcentaje de aislados de NR/IB-2 que en 1994 y 1995.

### **RESISTENCIA CROMOSÓMICA (NGRC Y NGRCM)**

La resistencia cromosómica de *N. gonorrhoeae* (NGRC) es motivo de continua preocupación. En particular, la aparición de resisten-

**CUADRO 1. Distribución de los perfiles de plásmidos de NGPP aislados en Canadá, por año, 1991 a 1996**

Perfil del plásmido (tamaño en Mda)	Porcentaje de aislados de NGPP (por año)					
	1991 n=665	1992 n=572	1993 n=147	1994 n=163	1995 n=125	1996 n=121
2.6, 3.05, 24.5	3,8	3,0	17,0	15,0	19,0	12,4
2.6, 3.2	43,2	31,3	35,4	48,0	44,0	28,9
2.6, 3.2, 24.5	24,1	11,0	15,0	17,0	19,2	24,0
2.6, 4.5	20,5	10,5	15,0	10,0	11,2	9,9
2.6, 4.5, 24.5	8,6	44,2	17,3	10,0	6,4	24,8

**CUADRO 2. Los cinco tipos más comunes de auxotipos y serotipos de aislados de NGPP, NGRT y NGPP/RT, Canadá, por año, 1994 a 1996**

Grupo de resistencia	Grado	1994		1995		1996	
		Serotipo	No.	Serotipo	No.	Serotipo	No.
NGPP	1	NR/IB-01	9	NR/IB-01	14	P/IB-05	24
	2	NR/IB-02	8	NR/IB-03	8	NR/IB-01	20
	3	NR/IB-22	6	P/IB-03	6	NR/IB-02	17
	4	P/IA-06	6	NR/IA-06	6	P/IB-02	13
	5	P/IB-01	5	NR/IB-22	6	NR/IB-22	11
	6	Otros	36	Otros	47	Otros	36
NGRT	1	NR/IB-02	600	NR/IB-02	485	NR/IB-01	328
	2	NR/IB-03	116	NR/IB-01	221	NR/IB-02	185
	3	NR/IB-01	116	NR/IA-02	54	NR/IA-02	57
	4	NR/IB-06	46	NR/IB-03	43	NR/IB-03	10
	5	NR/IA-02	31	NR/IA-06	12	PO/IB-11	6
	6	Otros	85	Otros	86	Otros	48
NGPP/RT	1	NR/IB-02	51	NR/IB-02	99	NR/IA-03	18
	2	NR/IB-01	28	NR/IA-06	40	P/IB-02	6
	3	NR/IA-06	14	NR/IB-03	7	NR/IB-03	6
	4	NR/IA-02	10	NR/IA-02	4	P/IA-08	5
	5	NR/IB-08	8	P/IA-06	4	O/IA-02	5
	6	Otros	45	Otros	35	Otros	61

cia a la ciprofloxacino en diferentes partes del mundo nos ha alertado sobre la necesidad de emplear este antibiótico con precaución. En 1989 se aislaron en el Canadá 6 cepas de gonococos resistentes a la norfloxacino. Estas cepas también eran menos sensibles a la lomefloxacino y a la ciprofloxacino. Todos estos aislados provenían de fuera del Canadá. Cinco de los seis aislados de NGRC provenían de países asiáticos. Un estudio realizado en Quebec entre 1994 y 1998 mostró que hay aparición de menor sensibilidad a la ciprofloxacino. Se estimó que 1 de cada 100 aislados es resistente a la ciprofloxacino y que casi todos eran de origen asiático (5). Para asegurarse de mantener baja la prevalencia de gonococos resistentes a la ciprofloxacino en el Canadá (Cuadro 3), se recomendó no recetar ciprofloxacino a los pacientes que hubieran viajado a los países asiáticos, donde es elevada la incidencia de gonococos resistentes a la quinolona (6). Si se emplea ciprofloxacino u ofloxacino en ese caso, se recomienda realizar una prueba de curación (6).

En el Canadá también se observó un alto grado de resistencia cromosómica a la penicilina,

la tetraciclina y la eritromicina (CIM  $\geq$  2 mg/L de cada antibiótico, NGRCM). En 1996, 25% de los aislados sometidos a análisis en el NLSTD tenían resistencia cromosómica y 5,5% de estos eran de NGRCM. La máxima incidencia de NGRCM se observó entre 1991 y 1994. La tendencia de la prevalencia de NGRCM es similar a la de NGPP, que puede deberse a una menor presión selectiva de la penicilina en la población. Esa reducción de la presión selectiva se debe quizá a un cambio del tratamiento recomendado para las infecciones gonocócicas. En Manitoba, los aislados resistentes fueron sobre todo de NGPP, que representó alrededor de 21% de los aislados canadienses de esa cepa.

Cabe señalar que no se observó resistencia a la ceftriaxona ni a la cefixima en los aislados canadienses.

## CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

La incidencia de *N. gonorrhoeae* presentó una tendencia decreciente en el último decenio. La tasa de incidencia de infecciones fue menos de 17 por 100.000 habitantes en los últimos

**CUADRO 3. Número de aislados de NGRCM<sup>1</sup> y *N. gonorrhoeae* con menor sensibilidad a la ciprofloxacino, Canadá, por año, 1989 a 1996**

Año	Casos notificados	No. de aislados con RS o R a la ciprofloxacina <sup>2</sup>		NGRCM No. de aislados
		RS, CIM (mg/L) 0,125 a 0,5	R, CIM (mg/L) ≥1,0	
1989	19.110	2	–	60
1990	13.822	8	–	86
1991	12.457	–	–	184
1992	9.253	13	1	345
1993	6.832	30	2	186
1994	6.167	59	5	179
1995	5.715	36	15	147
1996	5.023	29	17	70

– = cero.

<sup>1</sup>NGRCM, gonococos con CIM de penicilina, tetraciclina y eritromicina ≥2 mg/L.<sup>2</sup>RS, reducción de la sensibilidad; R, resistencia. Los límites se basan en criterios establecidos por el Comité Nacional de Estándares para Laboratorios Clínicos (NCCLS) en 1998 (8).

años. Como resultado, durante el Foro Nacional sobre Enfermedades de Transmisión Sexual celebrado en 1996 se expresó por consenso que es realista la meta de eliminar las infecciones endémicas por *N. gonorrhoeae* en 2010 (7). Uno de los factores que podría impedir alcanzar la meta nacional es la presencia de aislados con resistencia a los antimicrobianos. Por ende, es importante vigilar la resistencia a los antimicrobianos continuamente para asegurarse de la continua eficacia de la antibioticoterapia actual. Afortunadamente, ni una de las dosis de cefalosporina de tercera generación recomendadas actualmente ha causado aparición de agentes patógenos resistentes a esos antibióticos. Además, no hay ningún problema endémico de resistencia de *N. gonorrhoeae* a la ciprofloxacino. Casi todos los aislados con menor sensibilidad o resistencia fueron de origen asiático.

Otra dificultad para vigilar la resistencia de *N. gonorrhoeae* está en que, en los próximos años, algunos de los laboratorios pueden usar otros métodos distintos del cultivo, por ejemplo, el de reacción en cadena de la polimerasa, para detectar esos microorganismos. Eso se debe a que los métodos distintos del cultivo son mucho más sensibles para la detección de *Chlamydia* y puede ser más práctica una doble prueba de detección de gonococos y *Chlamydia*.

En vista de la posibilidad del cambio de técnicas de diagnóstico de la gonorrea, nos proponemos introducir un método basado en el ácido nucleico para vigilar la presencia de *N. gonorrhoeae* en la población canadiense.

La tipificación de serotipos y auxotipos ha sido útil para diferenciar los aislados de *N. gonorrhoeae*. Lamentablemente, ya no se dispone de anticuerpos monoclonales comerciales para serotipificación. Esa es otra razón por la cual la introducción de métodos moleculares será muy importante para vigilar este microorganismo en el laboratorio.

La información sobre resistencia a los antimicrobianos acopiada en el NLSTD se ha proporcionado a los laboratorios de salud pública y a la División de Control de ETS y los CDC para fines de formulación de políticas y adopción de decisiones por las autoridades de salud pública en su recomendación sobre la antibioticoterapia contra *N. gonorrhoeae*.

## AGRADECIMIENTO

La autora agradece a Annie Savoie, Denise Shewchuk, Diane Ward y Chris Sheardown por su apoyo técnico y por la preparación de las estadísticas para este trabajo y a Louise Cormier y Tom Wong, División de ETS, Cen-

tro de Laboratorios de Control de Enfermedades del Departamento de Salud del Canadá, por haber proporcionado las estadísticas de incidencia de gonorrea en ese país.

#### REFERENCIAS

1. Laboratory Centre for Disease Control. Notifiable Diseases Annual Summary. *Canada Communicable Disease Report* 1998 (Suppl;24S6):40-41.
2. Dillon JR, Yeung K-H.  $\beta$ -lactamase plasmids and chromosomally-mediated antibiotic resistance in pathogenic *Neisseria* species. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2:S125-S133.
3. Xia M, Pang Y, Roberts MC. Detection of two groups of 25.2 Mda *tetM* plasmids by polymerase chain reaction of the downstream region. *Mol Cell Probes* 1995; 9:327-332.
4. Laboratory Centre for Disease Control. Canadian Guidelines for the Prevention Diagnosis, Management and Treatment of Sexually Transmitted Diseases in Neonates, Children, Adolescents and Adults. *Canada Communicable Disease Report* 1992.
5. Ringuette L, Trudeau T, Turcott P, Yeung K, Rémis, R, Perron L, Le Corre I. Emergence of *Neisseria gonorrhoeae* strains with decreased susceptibility to ciprofloxacin—Quebec, 1994-1995. *Canada Communicable Disease Report* 1996; 22(15):1-5.
6. Laboratory Centre for Disease Control. Canadian Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Management and Treatment of Sexually Transmitted Diseases in Neonates, Children, Adolescents and Adults. *Canada Communicable Disease Report* 1995 (Suppl. 21S4):88.
7. Laboratory Centre for Disease Control. Proceedings of the National STD Consensus Meeting and National Goals for the Prevention and Control of Sexually Transmitted Diseases in Canada. February 1996. *Canada Communicable Disease Report* 1997 (Suppl. 23S6): 2-8.
8. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Testing. *Eighth Informational Supplement* 1998; 18(1):26-27 (M100-S8).

# RED DE LABORATORIOS PARA LA VIGILANCIA DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

## PROGRAMA WHONET-ARGENTINA: RESULTADOS DE CINCO AÑOS DE FUNCIONAMIENTO

*A. Rossi,<sup>†1</sup> M. Galas,<sup>1</sup> M. Tokumoto,<sup>1</sup> L. Guelfand<sup>1</sup> y  
Red Nacional de Laboratorios WHONET-Argentina<sup>2</sup>*

---

En las últimas dos décadas, ha aumentado drásticamente la proporción de microorganismos con resistencia a los fármacos antibacterianos, incluso la de aquellos causantes de infecciones adquiridas en la comunidad. Este fenómeno puede ser el resultado del mal uso de los antimicrobianos, pero hay claras evidencias de que en algunas regiones ocurre con una velocidad mucho más alarmante que en otras.

La aplicación de estrategias regionales para dar un uso más apropiado a los antimicrobianos requiere, entre otros factores, el desarrollo de programas confiables para la vigilancia del grado de resistencia bacteriana a los medicamentos de mayor interés clínico. Esta información permite además, dirigir los esfuerzos para controlar la aparición de nuevos mecanismos de resistencia o el aumento significativo de los que ya existen (1, 2).

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán," Avenida Velez Sarsfield 563, (1821) Capital Federal, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Tele/Fax: 054(11) 4303-2812. Correo electrónico: arossi@anlis.gov.ar

<sup>2</sup> Red Nacional de Laboratorios WHONET-Argentina: M. Altschuler, B. Gatti, Hospital Sor María Ludovica (La Plata); N. Gómez, Hospital Cosme Argerich (Buenos Aires); L. Lauro, L. Rivera, Hospital P. Piñero (Buenos Aires); L. Galanternik, M. Vásquez, Hospital Ricardo Gutiérrez (Buenos Aires); M. Tokumoto, R. Soloaga, Fundación Favalaro (Buenos Aires); A. Di Bella, A. Fernández, Hospital Posadas (Buenos Aires); C. Fernández Pasqua, Instituto Nacional de Epidemiología (Mar del Plata); H. Lopardo, C. Roldán, Hospital de Pediatría J. P. Garrahan (Buenos Aires); E. Couto, Hospital F. Muñoz (Buenos Aires); L. Guelfand, S. Manganello Fleni (Buenos Aires); B. Irigoyen, C. Redondo, Hospital J. Perrando (Chaco); S. Yudowsky, Hospital Infantil Municipal de Córdoba (Córdoba); A. Litvik, T. López, Hospi-

tal Rawson (Córdoba); M. Botiglieri, Clínica Reina Fabiola, (Córdoba); L. Wolff, Clínica Vélez Sarsfield, (Córdoba); F. Salamone, Hospital Gral. San Martín (Entre Ríos); J. Tanaro, Hospital Centenario de Gualaguaychu (Entre Ríos); A. Pereyra, N. Moreno, Hospital Gobernador Centeno (La Pampa); S. Grenon, Hospital Provincial de Pediatría (Misiones); C. Kremer, Hospital Provincial de Neuquén (Neuquén); J. Mulki, Hospital Materno Infantil (Salta); M. Cacace, Hospital San Vicente de Paul (Salta); H. Castro, Hospital Marcial Quiroga (San Juan); W. Krause, H. Cano, Hospital Regional Río Gallegos (Santa Cruz); O. Daher, Hospital Zonal de Ezquel (Chubut); C. Mayoral, Hospital Gutiérrez (Santa Fe); C. Lura, Hospital J. B. Iturraspe (Santa Fe); R. Notario, N. Borda Instituto ABC (Santa Fe); E. Sutich, I. Bogado Facultad de Ciencias Bioquímicas (Santa Fe); N. Zalazar, M. Laferrara Hospital Regional de Río Grande (Tierra del Fuego); M. Arévalo, Hospital Regional de Ushuaia (Tierra del Fuego); H. Musa, Clínica de Microbiología Médica (Tucumán); A. Trejo, Hospital Niño Jesús (Tucumán).

A partir de 1994, en Argentina se comenzó a integrar una red nacional de laboratorios. Inicialmente, la red se organizó con centros de la Capital Federal, y actualmente participan 33 instituciones representativas de las distintas regiones del país (Figura 1). La coordinación está a cargo del Servicio de Antimicrobianos del Departamento de Bacteriología del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (ANLIS) "Dr. Carlos G. Malbrán", con la colaboración de un comité asesor.

Para estandarizar la metodología y unificar los criterios para la interpretación de resultados, al menos un miembro de cada laboratorio participante asiste periódicamente al curso teórico-práctico de actualización en antimicrobianos que regularmente organiza el centro coordinador. Una vez por año, se realiza un taller para la discusión de los resultados y de las posibles fuentes de error metodológico o de control de calidad. Se utiliza un manual único de procedimientos, que indica además los medicamentos a ensayar frente a cada grupo de microorganismos.

El laboratorio coordinador recibe aquellas bacterias con perfiles de resistencia inusuales o que requieran confirmación, sobre las que aplica técnicas cuantitativas o moleculares o ambas para detectar determinados mecanismos de resistencia (por ejemplo, detección del gen *mecA* en *Staphylococcus* spp., identificación de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido en enterobacterias, detección de los genes *vanA*, *vanB*, *vanC1* o *vanC2* en *Enterococcus* spp.). De esta manera, es posible alertar sobre la aparición y diseminación de nuevos mecanismos de resistencia.

Los laboratorios integrantes de la red se encuentran sujetos a dos programas de control de calidad externo. El primero es el Programa Nacional de Control de Calidad en Bacteriología, coordinado por el ANLIS y el Laboratorio de Salud Pública de la provincia de Buenos Aires. Este programa remite a los participantes aislamientos bacterianos para caracterizar bioquímicamente y determinar la sensibilidad a los antimicrobianos. Cada participante recibe un análisis personalizado de

los resultados de la encuesta, con las posibles fuentes de error correspondientes. También se envían recomendaciones internacionales actualizadas para la interpretación de las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos y boletines de actualización bibliográfica sobre temas de microbiología clínica.

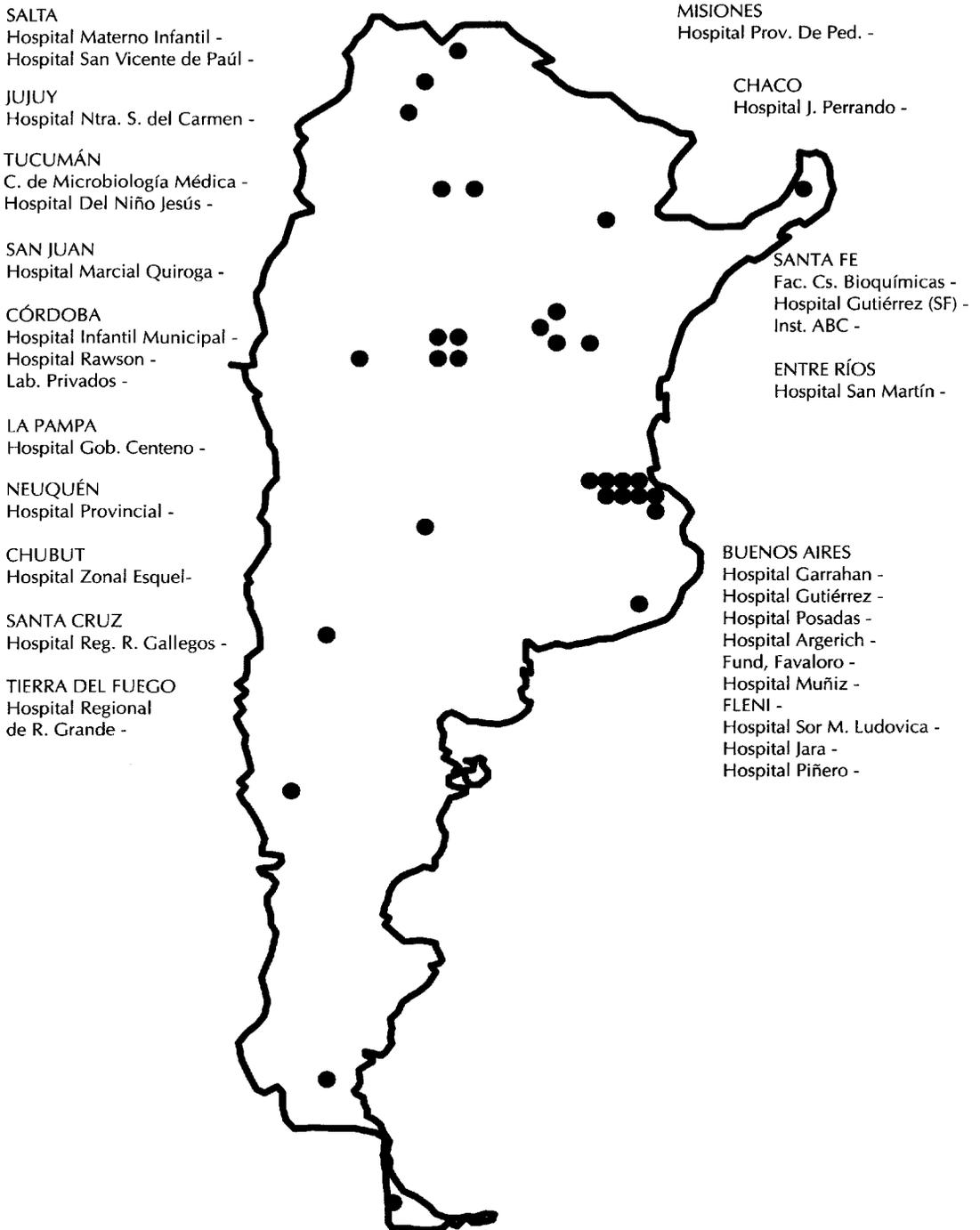
El otro programa de control de calidad corresponde al de Planes de Garantía Externa de la Calidad de las Pruebas de Sensibilidad a los Antimicrobianos de la Organización Mundial de la Salud OMS y Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos de América (CDC) (WHO/CDC External Quality Assurance Scheme in Antimicrobial Susceptibility Testing EQAS AST). Las cepas recibidas por este programa son distribuidas a los miembros de la red y los resultados obtenidos y sus análisis se remiten al CDC y a la OMS para su consideración.

Se distribuyen regularmente cepas de referencia de colección ATCC para el control de calidad interno de las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos y los resultados obtenidos son volcados al sistema informático de recolección de datos. Para el manejo informatizado de los datos se ha adoptado el programa WHONET, de la Organización Mundial de la Salud.

Cada laboratorio participante envía mensualmente los resultados de todas las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos que realiza aplicando las recomendaciones del Comité Nacional de Estándares de Laboratorios Clínicos (National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS) para las pruebas por difusión en agar. El laboratorio coordinador analiza la información, remite un comentario pormenorizado de los resultados, indicando aquellos que requieren ser verificados y analiza las pruebas realizadas como control de calidad interno.

Desde 1998, la red WHONET-Argentina, participa en dos programas latinoamericanos de vigilancia de la resistencia, a saber: Vigilancia de la resistencia de los enteropatógenos en América Latina, proyecto organizado por la Organización Panamericana de la Salud

FIGURA 1. Red de Laboratorios WHONET, Argentina, 1998



(OPS), con el Centro de Laboratorios para el Control de Enfermedades del Canadá (Laboratory Center for Disease Control, LCDC) como centro internacional de referencia, y La Red Latinoamericana para la Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos, RESISNET coordinada por la Asociación Panamericana de Infectología, la OPS y Laboratorios Pfizer Internacional.

En la Figura 2 se presentan los resultados obtenidos por el programa durante el período de 1994 a 1998, sobre los microorganismos de mayor interés clínico.

### ENTEROBACTERIAS

Aproximadamente la mitad de los microorganismos estudiados eran de la familia *Enterobacteriaceae*. En general, la resistencia a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos y aminoglucósidos fue muy elevada, particularmente entre los pacientes hospitalizados (no se muestran estos datos). Durante 1997, con la participación de los laboratorios miembros de la red, se realizó un estudio para identificar los mecanismos enzimáticos y de impermeabilidad

involucrados en la resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación y monobactams. Se colectaron 622 enterobacterias con diámetros de zona de inhibición por cefotaxima y ceftazidima de  $\leq 27$  y  $\leq 22$  mm, respectivamente. Sobre estos microorganismos se realizaron pruebas de sensibilidad cuantitativas. Como parte de la caracterización de las  $\beta$ -lactamasas presentes, se determinó el punto isoeléctrico de extractos enzimáticos crudos de cada aislamiento. Además, se realizaron pruebas de hibridación y reacción en cadena de polimerasa (PCR) con sondas y cebadores específicos para las familias de  $\beta$ -lactamasas TEM, SHV, CTX-M, PER, AMP-C y PSE y ante la sospecha de que existiera un fenómeno de impermeabilidad, se llevaron a cabo ensayos de electroforesis de proteínas de membrana externa. Los resultados observados se presentan con los comentarios sobre cada especie en particular.

Durante el período de 1994 a 1997 no se observó resistencia a los carbapenemes en esta familia de microorganismos. En 1998, por medio de la red, se detectaron los primeros aislamientos con sensibilidad disminuida a estos fármacos, a saber: 1 aislamiento de *Enterobacter*

FIGURA 2. Porcentajes de resistencia a los fármacos antimicrobianos de agentes patógenos bacterianos de interés clínico, Argentina, 1994 a 1998

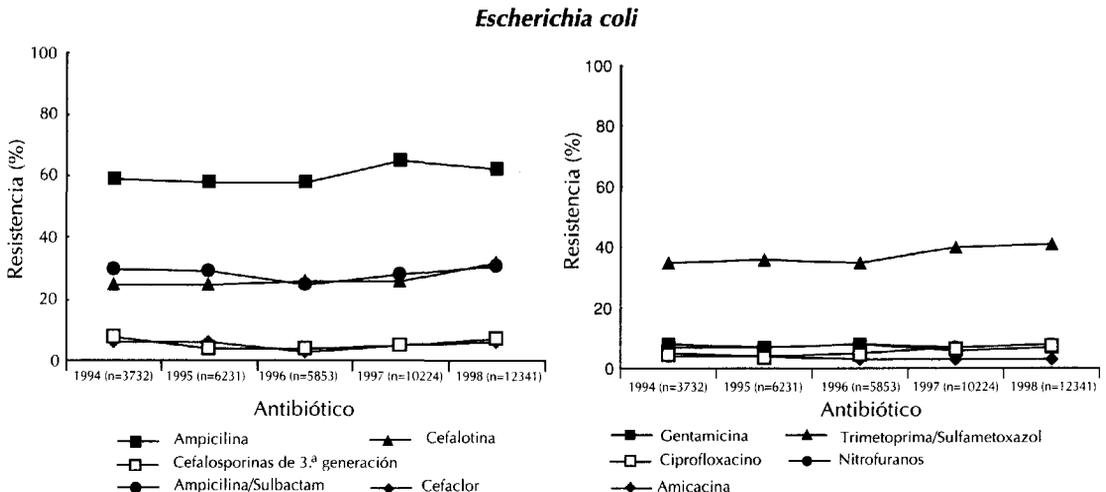
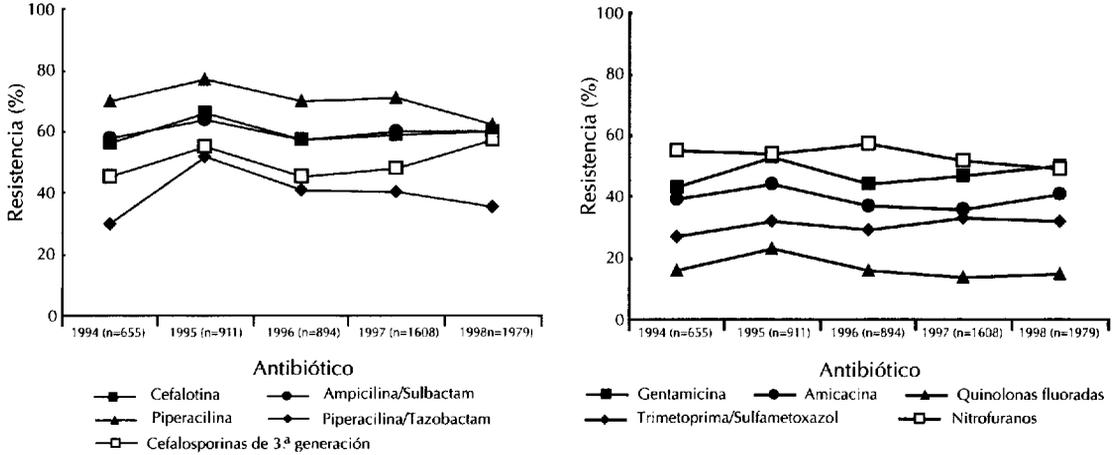
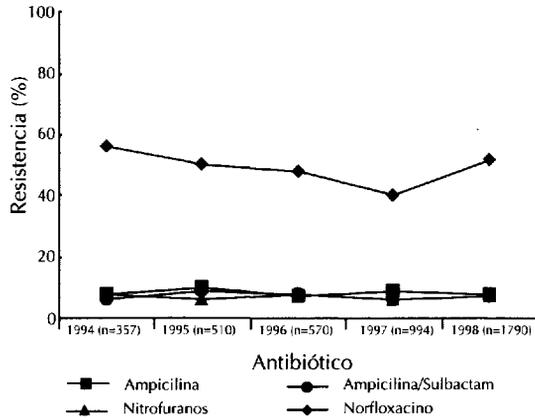


FIGURA 2 (continuación)

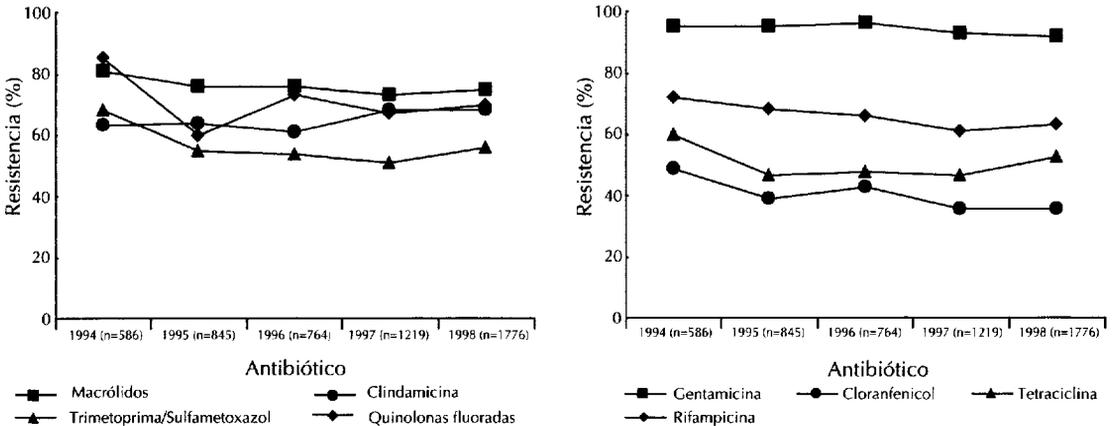
*Klebsiella pneumoniae*



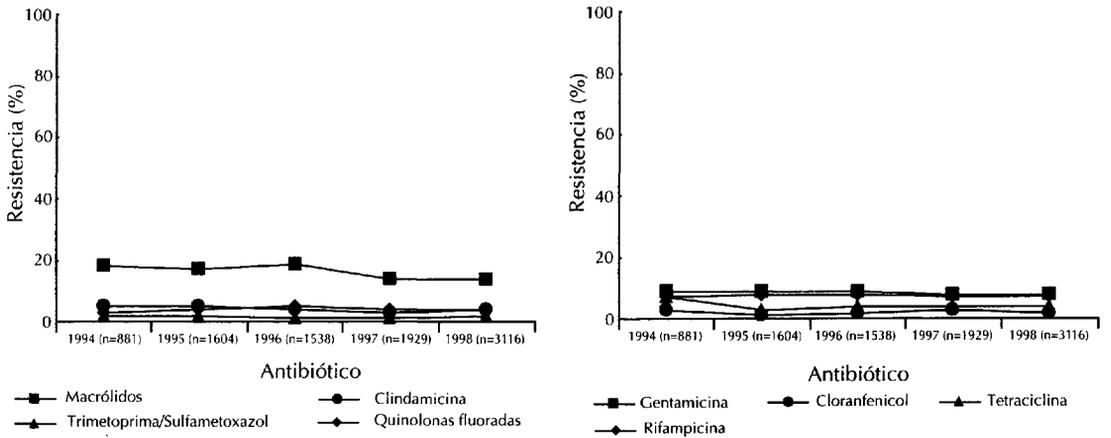
*Enterococcus spp.*



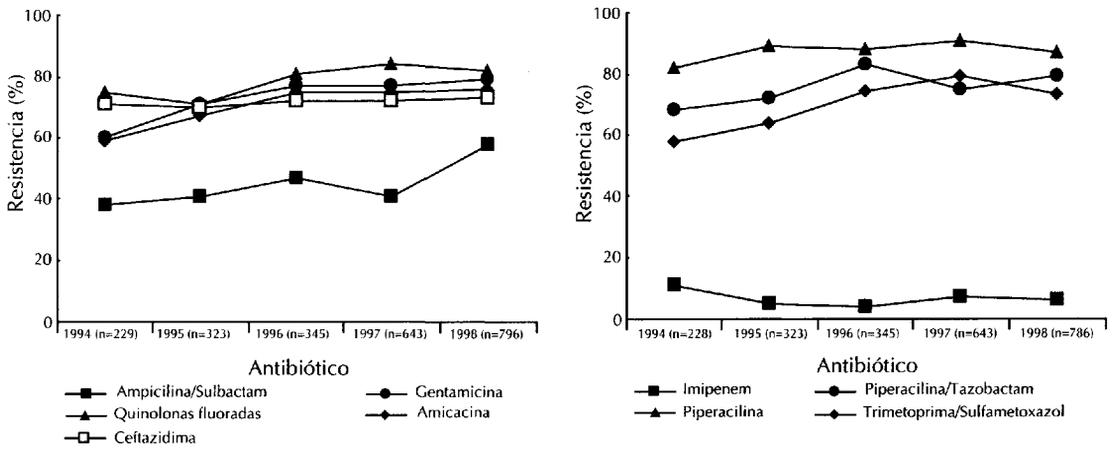
*Staphylococcus aureus* metilino resistente



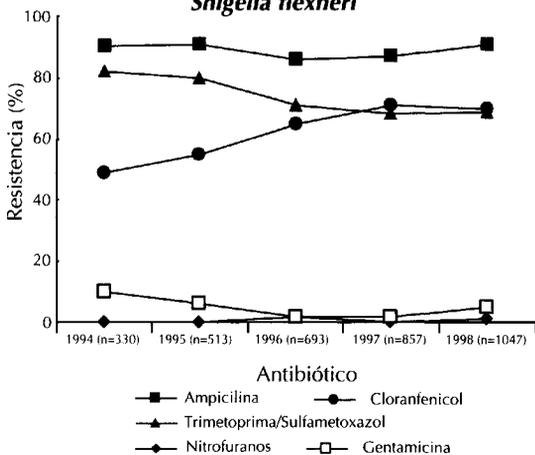
**FIGURA 2 (continuación)**  
***Staphylococcus aureus* meticilino sensible**



***Acinetobacter* spp.**



***Shigella flexneri***



***Shigella sonnei***

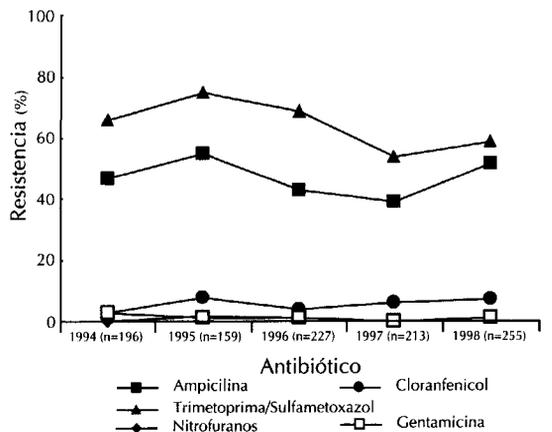
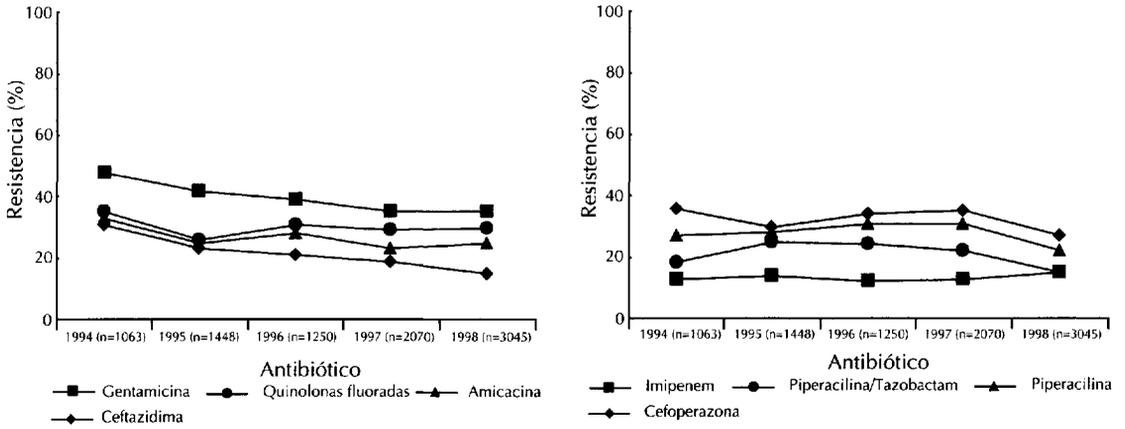
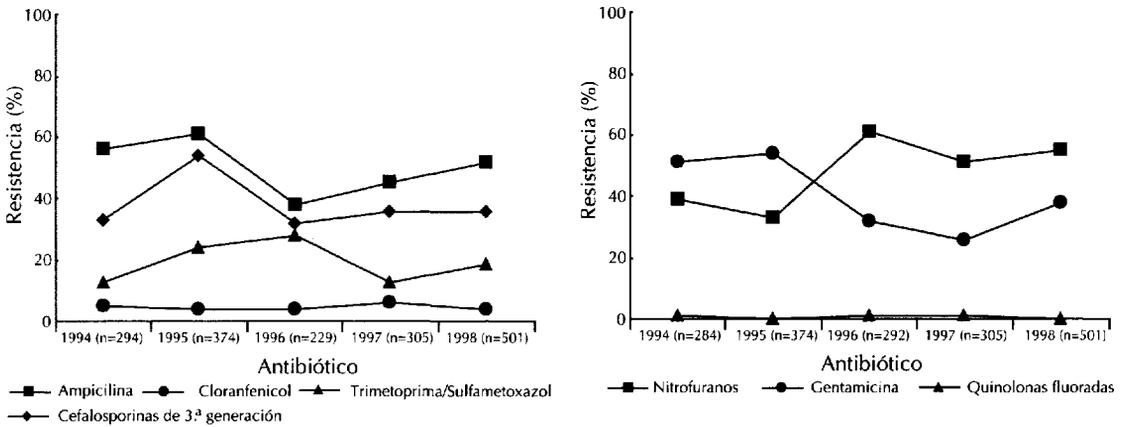


FIGURA 2 (continuación)

*Pseudomonas aeruginosa*



*Salmonella spp.*



*Salmonella enteritidis*

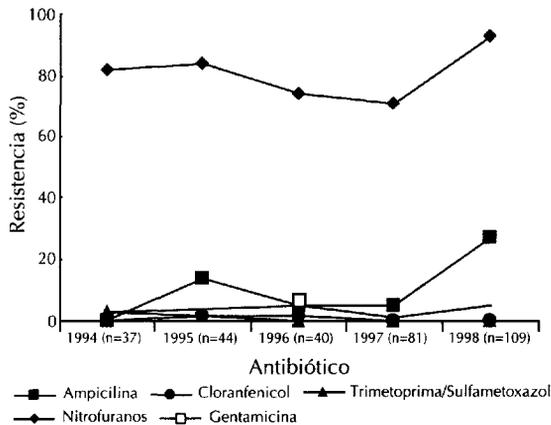
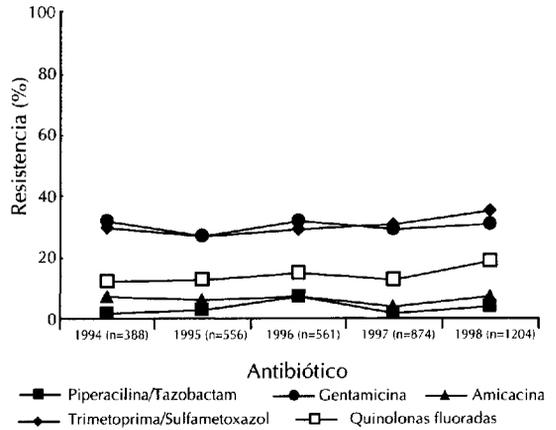
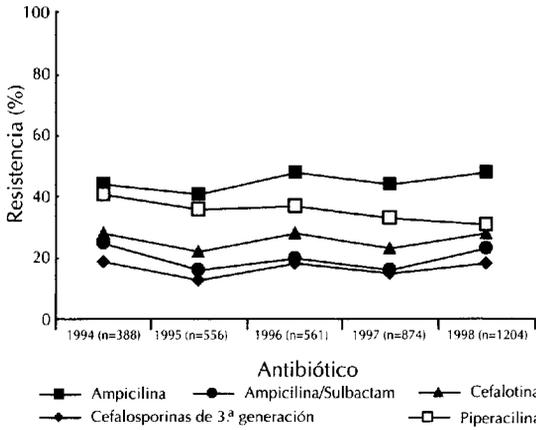
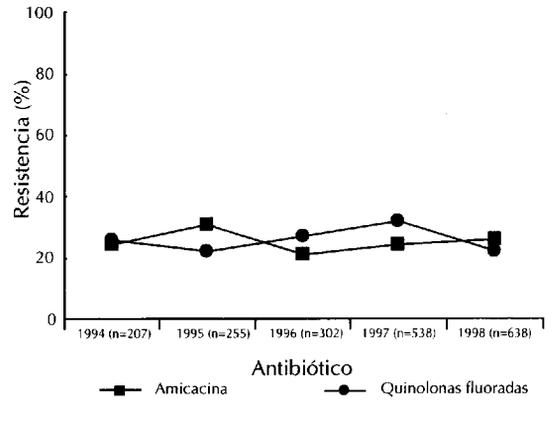
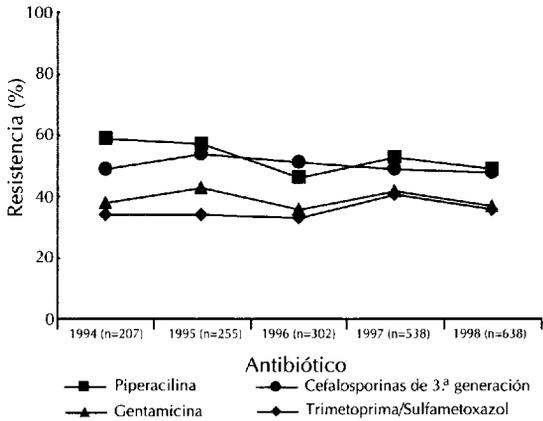


FIGURA 2 (continuación)

*Proteus mirabilis*



*Enterobacter cloacae*



*Escherichia coli*

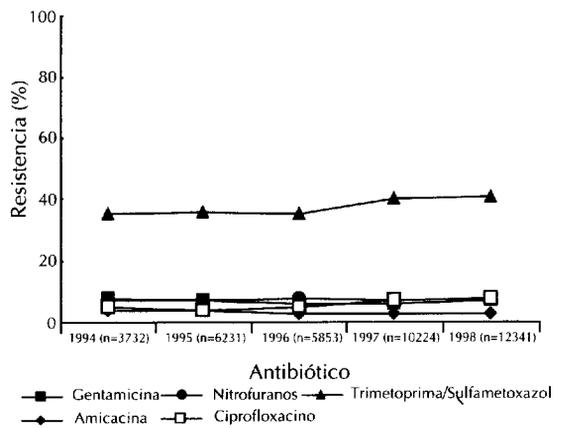
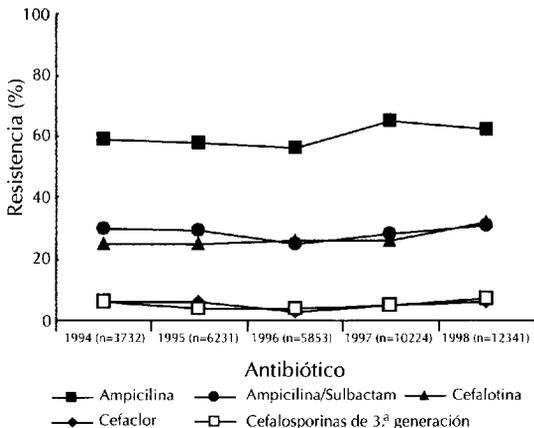
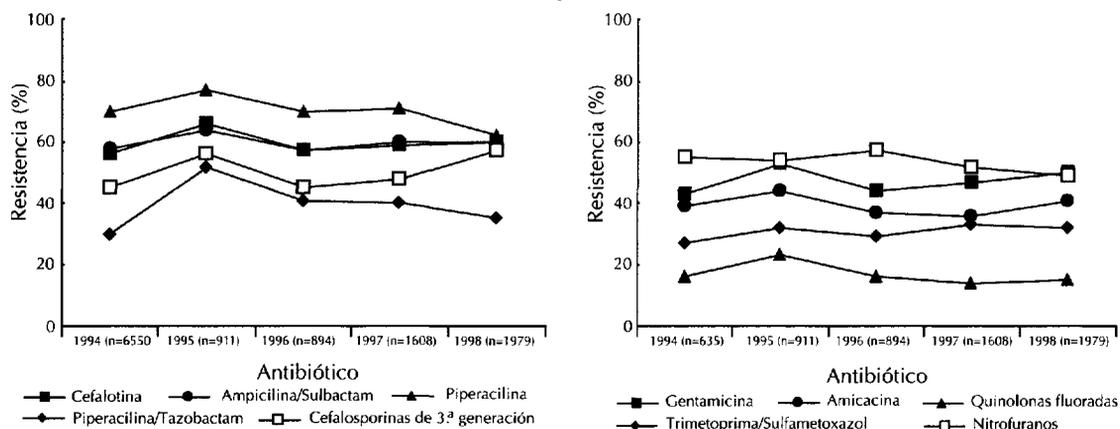


FIGURA 2 (continuación)

*Klebsiella pneumoniae*

cloacae, 3 de *Enterobacter aerogenes*, 1 de *Enterobacter amnigenus*, 1 de *Citrobacter freundii*, 1 de *Serratia marcescens* y 5 de *Klebsiella pneumoniae*.

Se describen a continuación las características de los perfiles de resistencia de varios miembros de esta familia.

***Escherichia coli***

Los niveles de resistencia a los antimicrobianos se mantuvieron casi constantes durante los tres primeros años, habiéndose observado durante 1997 y 1998 un ligero aumento en la resistencia a ampicilina, ampicilina-sulbactam, cefalotina y cotrimoxazol.

Un número considerable de aislamientos presentó resistencia a medicamentos de espectro más amplio, como cefalosporinas de tercera generación (CTG) o aminoglucósidos. Estudios realizados en los Estados Unidos y el Canadá mostraron niveles de resistencia de 0,6 a CTG y 5,7 % a gentamicina (GEN) (3). Un estudio realizado en Argentina durante 1997 con 80 aislamientos resistentes a CTG indicó que 19% de la resistencia fue mediada por la hiperproducción de la cefalosporinasa cromosómica (tipo AMP-C), propia de la es-

pecie y 81%, por  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) denominadas CTX-M-2, PER-2 y SHV-2 y SHV5 (4).

Entre los antibióticos de administración oral, cefaclor, axetil cefuroxima, nitrofuranos y quinolonas fluoradas conservaron una actividad considerable, superior a 92% en todos los casos.

***Klebsiella pneumoniae***

Las cefalosporinas de tercera generación y los aminoglucósidos presentaron una actividad muy limitada frente a los aislamientos de *Klebsiella*. Durante 1995, se registró, además, en 4 de los hospitales (3 de la provincia de Buenos Aires y 1 de Misiones) un aumento de la proporción de aislamientos resistentes a ambos grupos de medicamentos, probablemente relacionado a brotes de infecciones intrahospitalarias.

Los estudios moleculares realizados sobre un total de 156 aislamientos de *K. pneumoniae* indicaron que 69% de ellos eran portadores de  $\beta$ -lactamasa CTX-M-2; el resto se distribuyó entre enzimas como PER-2 (9%), SHV-2 (11%) y SHV-5 (9%). No se registró la presen-

cia de BLEE derivadas de la familia TEM, como se describe en los países europeos o norteamericanos (5). El 7% de los aislamientos analizados fueron resistentes a cefoxitina, pero en ninguno de los casos se encontró actividad enzimática sobre ese fármaco. El análisis de las proteínas de membrana externa de estos aislamientos señala la posible existencia de fenómenos de impermeabilidad.

Los aislamientos provenientes de hospitales pediátricos mostraron niveles de resistencia a quinolonas fluoradas muy bajos (<5%), si se los compara con la resistencia que muestran los hospitales generales (>15%). Esta diferencia podría deberse a que aún no se ha autorizado el uso de quinolonas fluoradas en pediatría, debido a los efectos tóxicos de este medicamento en el desarrollo óseo.

### ***Proteus mirabilis***

Las aminopenicilinas y acilureidopenicilinas fueron más activas sobre *P. mirabilis* que sobre *E. coli*, mientras que con las cefalosporinas de tercera generación y las quinolonas fluoradas se observó la situación contraria. Las cefalosporinas de primera generación fueron igualmente activas en ambos grupos de microorganismos; lo mismo ocurrió con amikacina, pero no con gentamicina, para la cual *P. mirabilis* mostró porcentajes de resistencia cuatro veces más altos que los de *E. coli*.

Cabe destacar la elevada actividad de piperacilina/tazobactam sobre esta enterobacteria que, excepto por los carbapenemes, fue el fármaco más activo. En esta especie bacteriana, la resistencia conferida a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos por las  $\beta$ -lactamasas plasmídicas de amplio espectro o espectro extendido es baja y puede ser eficientemente revertida por el agregado de un inhibidor enzimático, como tazobactam.

### ***Enterobacter cloacae***

Aproximadamente la mitad de los aislamientos de *E. cloacae* fueron resistentes a las CTG y alrededor del 40%, a gentamicina. El

estudio de 79 aislamientos resistentes a cefalosporinas de tercera generación indicó que algo más de la mitad presentaron  $\beta$ -lactamasa cromosómica reprimida, como único mecanismo de resistencia; el resto de los microorganismos de esta especie fueron portadores de BLEE plasmídicas como PER-2, CTX-M-2 o SHV-2 y SHV-5. Esta distribución es atípica ya que, si bien se han descrito en distintas regiones del mundo BLEE en esta especie, su hallazgo sigue siendo extraordinario (6).

También fue mala la actividad de las quinolonas fluoradas (inferior a la del resto de las enterobacterias), comprometiendo a alrededor de un tercio de los microorganismos.

### ***Salmonella* spp.**

La actividad de los distintos antimicrobianos en este género es muy variable y depende ampliamente de la serovariedad y de la procedencia de los aislamientos, ya sea hospitalaria o de la comunidad.

Una alta proporción de aislamientos de *Salmonella* spp. presentaron resistencia a las CTG (en el 99% de los casos asociada a la de los aminoglucósidos), particularmente durante 1995. Se trató fundamentalmente de aislamientos provenientes de hospitales pediátricos, causantes de infecciones intrahospitalarias. Un grupo de 160 microorganismos mostró, en todos los casos, la presencia de un plásmido de alto peso molecular, transferible, que contiene los genes bla<sub>CTX-M-2'</sub>, aac(6')-I y aac(3)-II, responsables de la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación y a los aminoglucósidos (7).

Se observó que, a partir de 1996, ha habido una pérdida importante de la actividad de los nitrofuranos.

*Salmonella enteritidis* se aísla esencialmente en hospitales generales, de población adulta, y raramente requiere tratamiento antimicrobiano. Se caracteriza por presentar sensibilidad a la mayoría de los medicamentos de interés clínico, excepto a los nitrofuranos. Durante 1998 se observó un aumento brusco de la resistencia a ampicilina en esta serovariedad.

Aislamientos de *Salmonella* spp. resistentes a quinolonas fluoradas fueron extraordinarios.

### ***Shigella flexneri* y *Shigella sonnei***

Ampicilina y cotrimoxazol mostraron baja actividad frente a ambas especies de *Shigella* spp.; las cepas de *S. flexneri* fueron marcadamente menos sensibles a ambos medicamentos y al cloranfenicol. De esta manera, resulta difícil establecer un tratamiento empírico inicial para los pacientes que deban ser tratados con antimicrobianos, más aún cuando no se puede dar nitrofuranos o quinolonas fluoradas, por las dificultades en la aceptación por parte de los pacientes o no haber sido aprobadas para su uso en pediatría, respectivamente. Ambos fármacos muestran una excelente actividad, con muy escasos aislamientos resistentes.

Los aminoglucósidos y las cefalosporinas de primera y segunda generación no sirven para el tratamiento de las diarreas bacterianas, pero debe destacarse que la frecuente aparición de cepas resistentes a ambos grupos de antimicrobianos es un indicio de la amplia diseminación de los genes de resistencia correspondientes.

## **BACILOS GRAMNEGATIVOS NO FERMENTADORES**

### ***Pseudomonas aeruginosa***

A diferencia de lo observado en las enterobacterias, en la mayor parte de los hospitales que participan en este programa se ha observado una disminución de la resistencia de *P. aeruginosa* a la mayoría de los fármacos considerados, particularmente gentamicina y ceftazidima. Sin embargo, la resistencia a imipenem se mantuvo constante a lo largo del período analizado.

Entre 8% y 12% de los aislamientos de *P. aeruginosa*, según el año analizado, presentaron resistencia simultánea a ceftazidima, gentamicina y quinolonas fluoradas; entre 30% y 50% de estos aislamientos multi-resistentes presentaron también resistencia a

imipenem, con lo cual se hace sumamente difícil encontrar opciones terapéuticas.

El fármaco cefepima, incluido en el protocolo a partir del año 1998, e imipenem fueron los antimicrobianos más activos contra *P. aeruginosa*, con 16% y 14% de resistencia, respectivamente.

### ***Acinetobacter* spp.**

Las infecciones causadas por este microorganismo representan un verdadero desafío para el personal del equipo de salud del hospital debido a su resistencia creciente a los antibacterianos, particularmente asociada a la genoespecie *A. baumannii*.

A diferencia de lo ocurrido con *P. aeruginosa*, en esta especie se observó una marcada tendencia al aumento de la resistencia a todos los fármacos ensayados. Durante el período analizado, el único antimicrobiano que ha mantenido su actividad ha sido imipenem.

La actividad de los aminoglucósidos fue muy pobre y, a diferencia de lo que ocurrió con las otras familias analizadas, no se observó disociación entre la actividad de la gentamicina y la amikacina.

Sulbactam por sí solo tiene actividad frente a *Acinetobacter* spp.; sin embargo, en Argentina, la resistencia a este medicamento en los ensayos asociados a ampicilina aumentó de 40% a 60% entre los años 1994 y 1998. El resto de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos presentaron una actividad aún menor. La actividad de las quinolonas fluoradas también fue reducida.

## **COCOS GRAMPOSITIVOS**

### ***Staphylococcus aureus***

La resistencia a oxacilina y, por ende, la actividad de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, varió considerablemente según la institución. Esta resistencia se encontró fuertemente asociada a la de gentamicina, macrólidos, tetraciclina, rifampicina, clindamicina, cotrimoxazol, quinolonas fluoradas y cloranfenicol. Como era de suponer, la actividad de las fluoro-

quinolonas convencionales fue baja contra las bacterias grampositivas. Durante 1998, se ensayó trovafloxacin, con mayor espectro de actividad sobre estos microorganismos; se registró solo un 5% de aislamientos resistentes.

Mediante estudios de epidemiología molecular (PFGE) se detectó en la Argentina la prevalencia de dos clones de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes: uno multiresistente descrito anteriormente en Brasil y otro, prevalente en hospitales pediátricos, con resistencia únicamente asociada a gentamicina (8). No se detectó sensibilidad disminuida a glucopéptidos.

### **Enterococcus spp.**

Probablemente como reflejo de la proporción de aislamientos de *E. faecium* presentes en la muestra, la resistencia a ampicilina y a ampicilina/sulbactam se mantuvo constante y por debajo de 10%. La mitad de los aislamientos fueron resistentes a las quinolonas fluoradas convencionales, y 26%, a trovafloxacin, ensayado durante 1998. La resistencia de alto nivel a gentamicina y a estreptomina, evaluada con discos de alta carga, afectó al 22% y 25% de los aislamientos, respectivamente.

Afortunadamente, no se registraron aislamientos de *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina causantes de procesos infecciosos hasta 1998.

### **AGRADECIMIENTOS**

Al Sr. Ezequiel Tuduri, por el excelente manejo computarizado de los datos y al Dr. John Stelling, de la Organización Mundial de la Salud, por la permanente actualización del sistema WHONET.

### **REFERENCIAS**

1. Emori TG, Culver DH, Horan TC, Jarvis WR, White JW, Olson DR, Banerjee S, Edwards JR, Martone WJ, Gaynes RP, et al. National nosocomial infections surveillance system (NNIS): description of surveillance methods. *Am J Infect Control* 1991;19:19-35
2. Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP, Tablan OC, Duma RJ, Gaynes RP, Schlosser J, Martone WJ. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial resistant microorganism in hospitals. A challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996;275:234-40.
3. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Kugler K and the SENTRY Participants Group. Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY antimicrobial surveillance program (United States and Canada, 1997). *Antimic Agents and Chemother* 1998; 42:1762-1770.
4. Galas M, Pasterán F, Melano R, Petroni A, Lopez G, Corso A, Rossi A and WHONET Collaborative Group. Unusual distribution of enzymatic resistance to third-generation cephalosporin (TGC) in *E. coli* in Argentina. 38<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1998. Abstract E-109.
5. Galas M, Rapoport M, Pasterán F, Melano R, Petroni A, Ceriana P, WHONET Collaborative Group and Rossi A. High distribution of CTX-M-2  $\beta$ -lactamase among *Klebsiella* spp. isolates in an Argentinean extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBlA) surveillance program. 39<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1999. Abstract C-1474.
6. Pasterán F, Melano R, Galas M, Rodríguez M, WHONET Collaborative Group and Rossi A. High proportion of extended spectrum  $\beta$ -lactamasas (ESBlA) among AMP-C producers enterobacteria in Argentina. 39<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1999. Abstract C-1475.
7. Rossi A, Lopardo H, Woloj M, Pincandet A, Mariño M, Galas M, Radice M and Gutkind G. Non-typhoid *Salmonella* spp. resistant to cefotaxime. *J of Antimicrob Chemother* 1995; 36:697-702.
8. Corso A, Santos Sanchez I, Aires de Souza M, Rossi A and De Lencastre H. Spread of a methicillin-resistant and multi-resistant epidemic clone of *Staphylococcus aureus* in Argentina. *Microb Drug Resist* 1998; 4:277-288.

# PANORAMA DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE *SHIGELLA* SP. EN 10 HOSPITALES CHILENOS. PROYECTO PRONARES<sup>1</sup>

Paola Pidal P.,<sup>2</sup> Valeria Prado J.,<sup>2</sup> Olivia Trucco A.,<sup>2</sup> Francisca Valdivieso R.,<sup>2</sup> María Cristina Díaz J.,<sup>2</sup> Alicia Ojeda S.<sup>2</sup> y grupo PRONARES<sup>3</sup>

---

*Las infecciones por Shigella representan una causa frecuente de morbilidad y mortalidad para los niños latinoamericanos. En Chile, las infecciones por Shigella causan de 4% a 12% de los casos de diarrea aguda de diferente gravedad y de 22% a 30% de los episodios de diarrea con sangre entre los niños menores de 5 años de edad, dependiendo del nivel socioeconómico de la población estudiada y del tipo de vigilancia, sea esta activa o pasiva.*

*La emergencia y diseminación de la resistencia a los antimicrobianos en las cepas de Shigella es un problema real que dificulta el manejo terapéutico de los casos graves. Con el propósito de conocer el panorama de la resistencia de las cepas de Shigella aisladas en Chile, se estableció un programa de vigilancia con un protocolo común en 10 hospitales del país a partir de noviembre de 1997. Los resultados se analizaron con el programa de computación WHONET. Durante 12 meses de vigilancia se estudiaron 495 cepas, de las cuales 395 se aislaron en niños. Shigella flexneri fue la especie más frecuente entre los adultos y Shigella sonnei entre los niños. En las cepas de Shigella flexneri, los porcentajes de resistencia observados fueron de 87% para ampicilina, 76% para cotrimoxazol, 73% para tetraciclina y 52% para cloranfenicol. Frente a furazolidona la resistencia fue de 4%, y de 0% para ciprofloxacino. Las cepas de Shigella sonnei presentaron resistencia elevada a ampicilina (91%), tetraciclina, 75%, y cloranfenicol, 81%. La resistencia observada fue baja para furazolidona (4%) y nula para ciprofloxacino. Los patrones de resistencia fueron similares en las diferentes regiones del país, lo que indica que se trata de un fenómeno generalizado, con discretos matices regionales. El patrón de resistencia más frecuente fue la asociación de genes de resistencia a ampicilina, cloranfenicol y cotrimoxazol. Parece muy necesario establecer sistemas de vigilancia de resistencia de las cepas de Shigella sp. frente a los antimicrobianos de utilidad clínica, como la única manera de orientar normas terapéuticas empíricas eficaces frente a cada realidad.*

<sup>1</sup>Fuente: *Revista Panamericana de Infectología* 1999 (supl. 1 mayo):S18-S25. Se publica con permiso de la Asociación Panamericana de Infectología.

<sup>2</sup>Unidad de Microbiología Oriente, Programa de Microbiología y Micología, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Financiamiento: Glaxo Wellcome de Chile.

<sup>3</sup>Grupo PRONARES: Dras. Stephanie Braun, Vjera Triantafilo, Nancy Henríquez, Lucía Salamanca, Alvaro

Llancaqueo, Carolina Argomedo, Jaime Inostroza, Verónica Quintana, Tec. Méd. Liliana Aguilera, Sonia Aguilera, Nelson Herrera, Fermín Méndez, Alejandro Joyas, Mario Aguilera y Luis Bórquez.

Correspondencia: Valeria Prado, MD. Unidad de Microbiología Oriente, Condell 303- Providencia, Casilla de correos 16117. Fax: (56-2) 204-5460. Correo electrónico: vprado@machi.med.uchile.cl

## INTRODUCCIÓN

La shigelosis constituye una causa importante de diarrea, tanto en los países en desarrollo como en los países industrializados (1-8). En Chile, las infecciones por *Shigella* son responsables de 4% a 12% de los casos de diarrea aguda y de 22% a 30% de las diarreas con sangre en niños menores de 5 años de edad, según la situación socioeconómica de la población estudiada y el tipo de vigilancia establecida, ya sea activa o pasiva (1-3).

El cuadro clínico de shigelosis se manifiesta como un espectro de manifestaciones que varían desde una diarrea acuosa con o sin fiebre al síndrome disentérico clásico, que puede acompañarse de complicaciones graves (9, 10).

La distribución de las especies y serotipos de *Shigella* sp. varía en diferentes áreas geográficas. En América Latina predominan dos especies, *Shigella flexneri* y *S. sonnei*. En los países industrializados *Shigella sonnei* es la especie aislada con más frecuencia. La especie *Shigella boydii* ha quedado confinada a la región de la India, y se aísla solo esporádicamente en otras zonas. Las cepas de *Shigella dysenteriae* tipo 1, el serotipo con mayor virulencia, es muy poco frecuente en el continente americano; sin embargo, ocasionalmente generan brotes que producen alta mortalidad. La última epidemia notificada ocurrió en México y Guatemala en 1969, la que se diseminó rápidamente al resto de América Central y posteriormente a África y la India, donde se ha convertido en un agente patógeno endémico. En Chile, *S. sonnei*, *S. flexneri* 2a y *S. flexneri* 6 constituyen más de 80% de los serotipos aislados (1-3).

La problemática actual de la shigelosis es, sin duda, su tratamiento, a pesar de ser una de las infecciones entéricas en que el uso de antimicrobianos está ampliamente aceptado y recomendado, ya que se ha demostrado que una adecuada terapia antibiótica acorta la duración y gravedad de la diarrea, y disminuye el tiempo de excreción de la bacteria y las potenciales complicaciones de la enferme-

dad (9-11). Estudios realizados en Europa, África y América del Norte han mostrado niveles elevados de resistencia de las cepas de *Shigella* a diversos antimicrobianos de uso habitual, como ampicilina, cotrimoxazol y cloranfenicol, que alcanzan cifras de hasta 100%, 96% y 65% de resistencia, respectivamente. También han mostrado un importante número de cepas multirresistentes (4, 12-16). En América Latina hay escasa información al respecto; sin embargo, estudios realizados en Bolivia y Brasil también muestran un alto porcentaje de multirresistencia (6, 17).

Entre 1995 y 1997 se realizó en Chile una vigilancia de resistencia de cepas de *Shigella* aisladas en una comunidad ubicada al norte de Santiago, donde se observó una situación similar a la descrita anteriormente, con altos porcentajes de resistencia a los antibióticos utilizados habitualmente en el país. Llamó la atención la resistencia a cloranfenicol, agente antimicrobiano utilizado como tratamiento de primera línea para el cuadro de shigelosis en Chile, que en este estudio alcanzó 69%. Además se encontró que 49% de las cepas aisladas eran multirresistentes (con resistencia a uno o más fármacos antimicrobianos) (18).

Debido a este panorama, se ha complicado significativamente la atención de la shigelosis. Esta situación dificulta la posibilidad de establecer normas para el tratamiento empírico que aseguren un resultado eficaz. En cuanto a la resistencia de las cepas de *Shigella*, no hay información disponible en Chile que permita tener una visión más amplia de la situación. Si bien esta información existe en los archivos de cada laboratorio, al no contar con un código común es difícil de integrar y comparar resultados para todo el país. Por esta razón, mediante el proyecto PRONARES (Programa Nacional de Vigilancia de Resistencia) y utilizando el programa de computación WHONET, nos propusimos realizar una vigilancia de la resistencia antimicrobiana de *Shigella* en 10 hospitales representativos de diferentes regiones de Chile y, de esta forma, obtener resulta-

dos representativos de la realidad nacional. Los objetivos del estudio fueron:

- a) Establecer y comparar porcentajes de resistencia antimicrobiana en cepas de *Shigella flexneri*, *S. sonnei* y *S. boydii* aisladas en 10 hospitales de diferentes regiones a lo largo de Chile.
- b) Analizar el patrón de resistencia de las cepas de *Shigella* aisladas en Chile.

## MATERIAL Y MÉTODO

A partir de noviembre de 1997, se inició el proyecto PRONARES en 10 hospitales generales a lo largo del país, para establecer una vigilancia de la resistencia antimicrobiana de bacterias patógenas, entre ellas *Shigella*, asociadas a diferentes enfermedades. Los hospitales seleccionados, representativos de diferentes provincias de Chile, correspondieron a dos de la zona norte (Hospital de Antofagasta y Hospital de Iquique), cuatro de la zona central (Hospital Gustavo Fricke de Viña del Mar y los Hospitales Félix Bulnes, Roberto del Río y Militar de Santiago) y cuatro de la zona sur (Hospitales de Chillán, Talcahuano, Temuco y Osorno).

El estudio de susceptibilidad antimicrobiana se realizó localmente mediante la técnica de difusión en agar, método de Kirby-Bauer. En cada cepa aislada se midió el halo de inhibición frente a los siguientes antimicrobianos: ampicilina, tetraciclina, ciprofloxacino, cloranfenicol, cotrimoxazol, ácido nalidíxico y furazolidona, según las recomendaciones del Comité Nacional de Estándares de Laboratorios Clínicos (National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS) (con algunas variaciones de selección de antibióticos a nivel local) (19). Dichos halos fueron ingresados en un formulario ad-hoc y centralizados en la unidad de Microbiología Oriente de la Universidad de Chile, donde se ingresaron al programa de computación WHONET.

La estandarización de la técnica y el control de calidad se realizaron según las indicacio-

nes de un manual de procedimientos, reglas de medición estandarizadas, visita local, estudio periódico de cepas de referencia ATCC (*Escherichia coli* 25922, *Staphylococcus aureus* 29213, *Pseudomonas aeruginosa* 27853, *Haemophilus influenzae* 49247, *Streptococcus pneumoniae* 49619, *Enterococcus faecalis* 29212). El control microbiológico externo mediante el envío de cepas incógnitas a los centros participantes estuvo a cargo de la Unidad de Microbiología-Oriente.

Las cepas fueron clasificadas como sensibles, intermedias o resistentes, según las normas del NCCLS del año 1998 incluidas previamente en WHONET.

Se calculó el porcentaje de resistencia para cada antibiótico y se analizó el perfil de resistencia de las diferentes especies de *Shigella*.

## RESULTADOS

Se analizan los resultados de los primeros 12 meses de vigilancia en 10 hospitales de Chile.

En el Cuadro 1 se observa que el número total de cepas de *Shigella* aisladas en estos 10 hospitales durante el período de vigilancia fue de 495, de las cuales 395 fueron aisladas de pacientes pediátricos y 100, de adultos. Además se muestra la distribución de las diferentes especies de *Shigella* en relación con la edad de los pacientes. Así, se observa que la especie *Shigella flexneri* fue la que se aisló con mayor frecuencia de pacientes adultos y *Shigella sonnei*, de pacientes pediátricos. Hubo 30 cepas de *Shigella* cuya especie no se determinó, y se indican como *Shigella* sp.

De un total de 219 cepas de *Shigella flexneri* aisladas en los 10 centros participantes durante el período de vigilancia, se estudiaron 215 cepas en cuanto a su susceptibilidad in vitro a cloranfenicol; 218 cepas en relación con ampicilina; 216 cepas, a cotrimoxazol; 198 cepas, a furazolidona; 183 cepas, a ciprofloxacino y, finalmente, a 59 cepas se les estudió la sensibilidad a tetraciclina. Las cepas de *S. flexneri* mostraron altos porcentajes de resis-

**CUADRO 1. Distribución de especies de *Shigella* aisladas en 10 hospitales chilenos según edad de los pacientes. Proyecto PRONARES**

Especie	Edad				Total	
	≤ 15 años		> 15 años			
	N	%	N	%	N	%
<i>S. flexneri</i>	156	40	63	63	219	44
<i>S. sonnei</i>	219	55	23	23	242	49
<i>S. boydii</i>	3	1	1	1	4	1
<i>Shigella</i> sp.	17	4	13	13	30	6
Total	395	100	100	100	495	100

tencia a antibióticos como ampicilina, cotrimoxazol, tetraciclina y cloranfenicol, que alcanzaron cifras de resistencia de 87%, 76%, 73% y 52%, respectivamente. Se encontró muy baja resistencia a furazolidona, con solo 4% de cepas resistentes, y no se observó resistencia a ciprofloxacino (Cuadro 2).

La especie *Shigella sonnei* también presentó altos porcentajes de resistencia a ampicilina (91%), tetraciclina (75%) y cloranfenicol (81%). Para ampicilina y tetraciclina las cifras fueron similares a la de las cepas de *S. flexneri*, y para cloranfenicol, la cifra de resistencia fue significativamente más alta que entre las cepas de *S. flexneri*. Se observó bajo porcentaje de resistencia a furazolidona (1%) y no hubo resistencia a ciprofloxacino (véase el Cuadro 2).

De las cuatro cepas de *Shigella boydii* aisladas durante el período de vigilancia, a todas se les estudió su susceptibilidad in vitro frente a cloranfenicol, ampicilina, cotrimoxazol,

furazolidona y ciprofloxacino y a dos de las cuatro cepas se les estudió la sensibilidad a tetraciclina. Aunque el número de cepas es muy reducido, se observó que tres fueron resistentes a ampicilina y dos cepas fueron resistentes tanto a cotrimoxazol como a furazolidona (Cuadro 2).

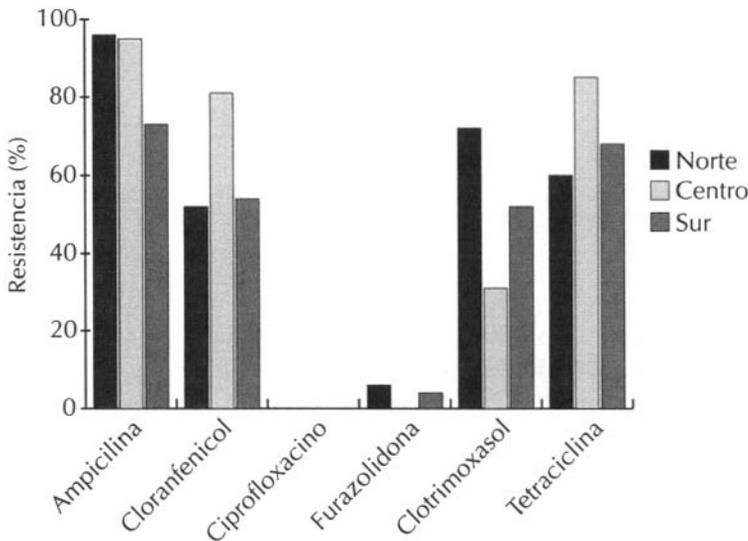
La Figura 1 muestra las variaciones de los porcentajes de resistencia para cada antibiótico entre los hospitales de la zona norte, central y sur de Chile. Se observa que para ampicilina hubo cifras elevadas de resistencia en las tres zonas estudiadas, con 96% y 95% en las zonas norte y central respectivamente, y un tanto menor en el sur (73%). Para cloranfenicol, el porcentaje más elevado de resistencia se vio en la zona central (81%); en el norte y sur del país las cifras de resistencia fueron similares, de 52% y 54%, respectivamente. Para cotrimoxazol, los porcentajes de resistencia variaron de 31% en la zona central, a 52% en la zona sur y 72% en la zona norte.

**CUADRO 2. Resistencia antimicrobiana de cepas de *Shigella* sp. aisladas en 10 hospitales chilenos, durante 12 meses de vigilancia. Proyecto PRONARES**

Antibiótico	<i>S. flexneri</i>		<i>S. sonnei</i>		<i>S. boydii</i>	
	No. de cepas estudiadas	Resistencia (%)	No. de cepas estudiadas	Resistencia (%)	No. de cepas estudiadas	Resistencia (%)
Cloranfenicol	215	52	234	81	4	–
Ampicilina	218	87	241	91	4	75
Cotrimoxazol	216	76	242	21	4	50*
Furazolidona	198	4	181	1	4	50*
Ciprofloxacino	183	–	172	–	4	–
Tetraciclina	59	73	55	75	2	–

\*Dos de cuatro cepas.

**FIGURA 1. Variaciones de resistencia entre hospitales de la zona norte, central y sur de Chile, en 12 meses de vigilancia. Proyecto PRONARES**



Para tetraciclina, los valores fueron elevados en los tres sectores, con 60%, 85% y 68%, en el norte, centro y sur, respectivamente. Finalmente, en las tres zonas se observó muy baja resistencia a furazolidona, que varía de 1% a 4%. No se observó resistencia a ciprofloxacino.

Para analizar los patrones de resistencia, se seleccionaron 396 cepas a las cuales se les había estudiado la susceptibilidad in vitro frente a por lo menos cuatro antibióticos (ampicilina, cotrimoxazol, cloranfenicol y furazolidona). De ese total, 381 cepas resultaron resistentes a uno o más antimicrobianos. Se observaron 10 perfiles de resistencia distintos, el más frecuente entre las cepas de *S. flexneri* fue resistencia a ampicilina, cloranfenicol y cotrimoxazol, presente en 119 cepas. Este patrón fue seguido de resistencia a ampicilina y cloranfenicol, observada en 22 cepas. Entre las cepas de *Shigella sonnei*, el patrón de resistencia más frecuente fue a la ampicilina y al cloranfenicol. Finalmente de las tres cepas de *Shigella boydii*, dos presenta-

ron resistencia solo a ampicilina. Del Cuadro 3 también se deduce que 44% (176/396) de las cepas seleccionadas presentan un patrón de multiresistencia.

## DISCUSIÓN

Este estudio de vigilancia de resistencia antimicrobiana de *Shigella* en 10 hospitales de Chile nos muestra un panorama nacional desalentador y preocupante con respecto a la resistencia de *Shigella* a diversos antimicrobianos recomendados como tratamiento clínico de la shigelosis.

La resistencia de *Shigella* es un fenómeno universal; en muchos países se han descrito altos porcentajes de resistencia de *Shigella* a antimicrobianos de uso habitual, como ampicilina, cotrimoxazol y cloranfenicol, que han sido utilizados en diferentes épocas y países como tratamiento de elección para este cuadro. A partir de 1994, se introdujo en Chile

**CUADRO 3. Patrones de resistencia de 381 cepas de *Shigella* resistentes a uno o más antimicrobianos. Proyecto PRONARES**

Antibióticos	<i>S. flexneri</i>	<i>S. sonnei</i>	<i>S. boydii</i>	<i>Shigella</i> sp.	Total
Ampicilina	4	3	2	2	11
Cotrimoxazol	10	3	–	1	14
Furazolidona	1	–	–	–	1
Ampicilina-cloranfenicol	22	127	–	4	153
Ampicilina-cotrimoxazol	17	7	–	–	24
Ampicilina-furozolidona	1	–	–	–	1
Cloranfenicol-furazolidona	1	–	–	–	1
Ampicilina-cloranfenicol-cotrimoxazol	119	23	–	19	161
Ampicilina-cloranfenicol-furazolidona	2	3	–	–	5
Ampicilina-cotrimoxazol-furazolidona	–	1	1	–	2
Ampicilina-cloranfenicol-cotrimoxazol-furazolidona	6	1	–	1	8
Total	183	168	3	27	381

el cloranfenicol como tratamiento de elección para la shigelosis, debido al aumento de la resistencia a ampicilina y posteriormente a cotrimoxazol (20–21).

Al igual que el resto de Latinoamérica, en Chile se dispone de escasa información sobre este problema. En un estudio anterior que realizamos de vigilancia de la susceptibilidad antimicrobiana en cepas de *Shigella* sp. aisladas en una comuna semirural al norte de Santiago entre 1995 y 1997, detectamos porcentajes elevados de resistencia a diversos antimicrobianos, tal como se indica en artículos científicos publicados en el extranjero. Se destaca la resistencia a ampicilina, que fluctuó entre 56% y 100% entre las diferentes especies; la resistencia a cotrimoxazol fluctuó entre 21% y 53%, y a cloranfenicol, entre 11% y 69%. También hubo un alto porcentaje de cepas multirresistentes (49%) (18). A partir del estudio recién descrito surgió la necesidad de conocer de manera más amplia la resistencia antimicrobiana de las cepas de *Shigella* en la realidad chilena.

El presente estudio muestra que, a nivel nacional, el panorama no es más alentador, con una resistencia a cloranfenicol que actualmente alcanza cifras de 81% en cepas de *Shigella sonnei* y algo menores (52%) en las de *Shigella flexneri*. Las cifras de resistencia de *Shigella sonnei* a ampicilina llegaron a 91% y de *S. flexneri*, a 87%. Para cotrimoxazol, el grado de resistencia fue significativamente ma-

yor en cepas de *S. flexneri* (76%) que en las de *S. sonnei* (21%). Dado el escaso número de cepas de *S. boydii* (4), por ser una especie que se aísla con escasa frecuencia en Chile, no es apropiado sacar conclusiones sobre su comportamiento en materia de resistencia antimicrobiana.

Al igual que en el estudio anterior, no se observó resistencia a ciprofloxacino y se observó un bajo nivel de resistencia a furazolidona, probablemente por el limitado uso de este último antimicrobiano en el tratamiento de la shigelosis.

Con respecto a las variaciones en la resistencia que se observaron en las diferentes zonas del país, se mantiene elevada la resistencia a ampicilina en el norte, centro y sur de Chile, con porcentajes de 96%, 95% y 73%, respectivamente. Este es un fenómeno interesante, ya que, a pesar de que la ampicilina no se utiliza desde hace unos 15 años para el tratamiento de shigelosis, la bacteria mantiene los genes de resistencia a ese antibiótico. Una posible explicación podría ser la presión selectiva del amplio uso de ampicilina en Chile para otras indicaciones, especialmente infecciones respiratorias. Esta misma situación se puede aplicar a cotrimoxazol, el cual aún se utiliza con elevada frecuencia en la atención primaria para tratar la diarrea aguda.

Respecto a cloranfenicol, se observaron cifras de resistencia elevadas en el norte (52%) y sur (54%) de Chile y aún más elevadas en la

zona central (81%), probablemente debido al amplio uso de este antimicrobiano en la capital, muchas veces sin clara indicación. Cotrimoxazol presenta cifras variables en las tres zonas, con 72% en el norte y 31% y 52% en la zona central y sur, respectivamente. Estas variaciones en la resistencia pueden ser reflejo de políticas diferentes en el uso de los antibióticos en distintas regiones del país. Así vemos que en la zona norte, se observa el porcentaje más alto de resistencia a cotrimoxazol (72%), pero menor, para cloranfenicol (52%), a diferencia de la zona central, donde la resistencia a cloranfenicol es muy elevada (81%), pero para cotrimoxazol es más baja (31%).

A pesar de estas variaciones entre las diversas zonas del país, la resistencia fluctúa en valores altos, por lo que ninguno de los antimicrobianos mencionados puede ser utilizado en forma empírica para el tratamiento de infecciones por *Shigella*. Además, nos parece importante recalcar el alto número de cepas multirresistentes, que alcanzó 44% (176/396) de las cepas seleccionadas para el análisis del perfil de resistencia.

Esta rápida adquisición de resistencia a los antimicrobianos de las cepas de *Shigella* ha conducido a la búsqueda de otros fármacos, como cefalosporinas de tercera generación y nuevas quinolonas, para el tratamiento de las infecciones por *Shigella*.

El ciprofloxacino, al igual que otras nuevas quinolonas, presenta según nuestro estudio y estudios extranjeros una excelente actividad *in vitro* contra diferentes especies de *Shigella*; también ha demostrado ser eficaz en la cura clínica y bacteriológica de la enfermedad, alcanzando altas concentraciones séricas y en deposiciones. Sin embargo, tiene como desventaja la restricción de su uso en niños, porque tiene el potencial de provocar daño a nivel del cartílago de crecimiento, según observaciones en roedores pequeños expuestos a concentraciones elevadas de este antibiótico por tiempo prolongado.

Con respecto a este tema, se ha acumulado bastante experiencia utilizando ciprofloxacino

en niños para indicaciones específicas, principalmente en casos de reagudización de fibrosis quística para tratar infecciones por cepas de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes.

En estas experiencias con tratamientos prolongados, se ha documentado la aparición de artralgias reversibles en una pequeña proporción de pacientes, pero no se han observado trastornos del cartílago de crecimiento, tras evaluaciones con métodos imaginológicos sensibles. Un ensayo clínico en el que se utilizó ciprofloxacino para el tratamiento de niños con shigelosis, publicado recientemente por Salam M. et al (22), mostró una buena cura clínica y bacteriológica de la enfermedad y no mostró asociación entre el uso de ciprofloxacino y el desarrollo de artropatía en esos niños. Por estas razones, creemos que frente a esta multirresistencia observada en cepas de *Shigella*, se podría utilizar ciprofloxacino, antimicrobiano que no ha demostrado tener en los niños efectos adversos diferentes de los observados entre los adultos (23-27).

En la búsqueda de antimicrobianos eficaces contra el cuadro de shigelosis, se han utilizado cefalosporinas de tercera generación (28-30). Sin embargo, es importante reservar estos últimos fármacos para el tratamiento de otras infecciones graves, como meningitis y septicemia, y evitar el surgimiento de resistencia bacteriana. Se debería restringir el uso de cefalosporinas de tercera generación solamente a casos graves de shigelosis causados por cepas multirresistentes. Además es necesario considerar que en estudios realizados en otros países se ha observado que, a pesar de que las cefalosporinas de tercera generación tienen una excelente sensibilidad *in vitro* y una buena eficacia clínica en el cuadro de shigelosis, estos antimicrobianos no son eficaces cuando se trata de disminuir el tiempo de excreción de la bacteria, pilar importante en el tratamiento de esta infección entérica de fácil transmisión entre niños (28-30).

El presente estudio mostró bajo nivel de resistencia a furazolidona; *Shigella flexneri* presentó 4% y *Shigella sonnei*, 1% de resistencia a este antimicrobiano. Un estudio clínico reali-

zado en Bangladesh en 1995, en el cual se utilizó furazolidona para el tratamiento de diarrea con sangre, mostró una buena mejoría clínica y bacteriológica de los pacientes con shigelosis (31). Aunque en la práctica clínica de muchos países latinoamericanos el fármaco furazolidona se utiliza con buen resultado aparente en cuadros de shigelosis, existen pocos estudios terapéuticos controlados para evaluar este uso del medicamento. Por esta razón, se podría recomendar su uso en los cuadros de shigelosis leve a moderada. Además, un problema técnico para evaluar la susceptibilidad in vitro de furazolidona es la carencia de valores de corte para infecciones entéricas, por lo cual hemos utilizado los valores correspondientes a infecciones urinarias (19).

Debido a la rápida adquisición de resistencia en cepas de *Shigella*, sumado a la falta de regulación del uso de antimicrobianos tanto por los médicos como por la población general, los países en desarrollo necesitan contar con vacunas eficaces y seguras que protejan contra la shigelosis e idealmente, sean administradas por vía oral. Mientras eso no sea posible, proyectos como el Programa PRONARES son una excelente herramienta para la vigilancia nacional de la resistencia de diferentes patógenos, razón por la cual es importante mantenerlos y perfeccionarlos. Con respecto a la vigilancia de *Shigella*, sería importante en el futuro controlar la selección de antibióticos en todos los centros participantes, de tal forma que todos utilicen la totalidad de los antibióticos recomendados en el protocolo y se pueda realizar un mejor análisis de los resultados. Esto fue un obstáculo para analizar los resultados de susceptibilidad in vitro al ácido nalidíxico, ya que fue utilizado en un número muy reducido de cepas.

Estudios realizados con anterioridad en cepas chilenas de *Shigella* y estudios extranjeros muestran que el ácido nalidíxico, además de presentar una buena actividad in vitro, ha demostrado buena eficacia clínica en el tratamiento de la shigelosis, por lo que se utiliza como fármaco de elección en algunos países

como Brasil y Bangladesh, debido al incremento de cepas resistentes a ampicilina y cotrimoxazol, antibióticos que eran utilizados como primera línea en esas y otras regiones del mundo (31-33). Será importante que en el futuro contemos con información sobre el comportamiento de las cepas *Shigella* frente al ácido nalidíxico en Chile.

Tomando en cuenta la gran capacidad de las cepas *Shigella* de adquirir resistencia y las variaciones que existen en diferentes áreas geográficas, consideramos de suma importancia realizar estudios de susceptibilidad en cada país, para reconocer el grado de resistencia bacteriana y orientar al médico clínico en el tratamiento empírico adecuado y evitar así la selección y diseminación de las cepas resistentes.

## REFERENCIAS

1. Ferreccio C, Prado V, Ojecla A, Cayazo M, Abrego P, Guers L, Levine M. Epidemiologic patterns of acute diarrhea and endemic *Shigella* infections in children in a poor periurban setting in Santiago, Chile. *Am J Epidemiol* 1991; 134:614-627.
2. Prado V, O'Ryan M. Acute gastroenteritis in Latin America. *Infectious Disease Clinics of North America*; 1994; 8(1):77-106.
3. Prado V, Lagos R, Nataro J, San Martín O, Arellano C, Wang J, et al. A population-based study of the incidence of *Shigella* diarrhea and causative serotypes in Santiago, Chile. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:500-505.
4. Haider K, Malek M, Albert M. Occurrence of drug resistance in *Shigella* species isolated from patients with diarrhoea in Bangladesh. *J Antimicrob Chemother* 1993;32:509-511.
5. Lollekha S, Vibulbandhitkit S. Response to antimicrobial therapy for shigellosis in Thailand. *Rev Infect Dis* 1991;13 (suppl 4): S342-346.
6. Townes J, Quick R, Gonzales O, Linares M, Damiani E, Bopp C, et al. Etiology of bloody diarrhea in Bolivian children: Implications for empiric therapy. *J Infect Dis* 1997; 175:1527-1530.
7. Finkelman Y, Yagupsky P, Fraser D, Dagan R. Epidemiology of *Shigella* infections in two ethnic groups in a geographic region in southern Israel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13(5): 367-373.
8. Litwin C, Leonard R, Carroll K, Drummond W, Pavia A. Characterization of endemic strains of *Shigella sonnei* by use of plasmid DNA analysis and pulsed field gel electrophoresis to detect patterns of transmission. *J Infect Dis* 1997; 175:864-870.

9. Bennish M, Wojtyniak B. Mortality due to shigellosis: community and hospital data. *Rev Infect Dis* 1991; 13 (suppl 4): S245-S251.
10. Bennish M. Potentially lethal complications of shigellosis. *Rev Infect Dis* 1991; 13 (suppl 4): S319-S324.
11. Salam M, Bermish M. Antimicrobial Therapy for Shigellosis. *Rev Infect Dis* 1991; 13 (suppl 4): S332-S341.
12. Bratoeva M, John J. Dissemination of trimethopim-resistant clones of *Shigella sonnei* in Bulgaria. *J Infect Dis* 1989; 159(4): 648-653.
13. Eko F, Utsalo S. Antimicrobial resistance trends of *Shigella* isolates from Calabar, Nigeria. *J Trop Med Hyg* 1991; 94(6): 407-410.
14. Mache A, Mengistu Y, Cowley S. Shigella serogroups identified from adult diarrhoeal out-patients in Addis Ababa, Ethiopia: antibiotic resistance and plasmid profile analysis. *East Afr Med J* 1997;74(3): 179-182.
15. Harnett N. High level resistance to trimethoprim-cotrimoxazole and other antimicrobial agents among clinical isolates of *Shigella* species in Ontario, Canada--an update. *Epidemiol Infect* 1992;109:463-472.
16. Sack R, Rahman M, Yunus M, Khan E. Antimicrobial resistance in organisms causing diarrheal disease. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 24(suppl 1): S102-S105
17. Lima A, Lima N, Pinho M, Barros E, Teixeira M, Martins M, et al. High frequency of strains multiply resistant to ampicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole, streptomycin, chloramphenicol and tetracycline isolates from patients with Shigellosis in Northeastern Brazil during the period 1988 to 1993. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39(1): 256-259.
18. Prado V, Pidal P, Arellano C, Lagos R, San Martín O, Levine M. Multiresistencia antimicrobiana en cepas de *Shigella* sp. en una comuna semi-rural del área norte de Santiago. *Rev Med Chile* 1998; 126: 1464-1471.
19. National Committee for Clinical Laboratory Standards 1998. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Eight informational supplement.
20. D'Ottone K, Astorga J, Zapata L, Seoane M. Susceptibilidad antimicrobiana de 561 cepas de *Shigella* obtenidas de muestras clínicas. *Rev Chile Infect* 1985; 2:57-60.
21. Siri M, Santolaya M, Córdova M, Torres T. Sensibilidad in vitro de *Shigella* y correlación clínica después de la administración de cotrimoxazol oral. *Rev Chile Infect* 1982; 2:106-108.
22. Salam M, Dhar U, Khan W, Bermish M. Randomised comparison of ciprofloxacin suspension and pivmecillinam for childhood shigellosis. *Lancet* 1998; Aug 15; 352 (9127): 522-527.
23. Richard D, Nousia-Arvanitakis S, Sollich V, et al. Oral ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime plus tobramycin in pediatric cystic fibrosis patients: comparison of antipseudomonas efficacy and assessment of safety with ultrasonography and magnetic resonance imaging. Cystic fibrosis study group. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16(6): 572-578.
24. Kubin R. Safety and efficacy of ciprofloxacin in pediatric patient-review. *Infection* 1993; 21(6):413-421.
25. Bennish M, Salam M, Haider R, Barza M. Therapy for Shigellosis 11. Randomized, double-blind comparison of ciprofloxacin and ampicillin. *J Infect Dis* 1990; 162:711-716.
26. Gottuzzo E, Oberhelman R, Maguiña C, Berry S, Yi A, Guzman M, et al. Comparison of single-dose treatment with norfloxacin and standard 5-day treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole for acute shigellosis in adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33(7):1101-1104.
27. Khan W, Seas C, Dhar U, Salarn M, Bermish M. Treatment of shigellosis: V. Comparison of azithromycin and ciprofloxacin. *Ann Intern Med* 1997; 126:697-703.
28. Ashkenazi S, May Zahav M, Sulkes J, Zillberberg R, Samra Z. Increasing antimicrobial resistance of *Shigella* isolates in Israel during the period 1984 to 1992. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39(4):819-823.
29. Salam M, Seas C, Khan W, Bermish M. Treatment of shigellosis: IV. Cefixime is ineffective in Shigellosis in adults. *Ann Intern Med* 1995; 123:505-508.
30. Kabir I, Butler T, Khanam A. Comparative efficacies of single intravenous doses of ceftriaxone and ampicillin for Shigellosis in placebo-controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29(4):645-648.
31. Dutta P, Sett A, Sarkar A, Mitra U, Saha D, Manna B, et al. Comparative efficacy of furazolidone and nalidixic acid in the empirical treatment of acute invasive diarrhea: randomized clinical trial. *Indian Pediatr* 1995; 32(1):13-19.
32. Salam M, Bermish M. Therapy for shigellosis 1. Randomized, double-blind trial of nalidixic acid in childhood Shigellosis. *J Pediatr* 1988; 113:901-907.
33. Materu S, Lema O, Makunza H, Adhiambo C, Carter J. Antibiotic resistance pattern of *Vibrio cholerae* and *Shigella* causing diarrhoea outbreaks in the eastern Africa region: 1994-1996. *East Afr Med J* 1997; 74(3): 193-197.

# VIGILANCIA DE LA SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE CEPAS CAUSANTES DE INFECCIONES INVASIVAS EN 11 HOSPITALES DE CHILE<sup>1</sup>

## PROGRAMA NACIONAL DE VIGILANCIA DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA (PRONARES)

*Olivia Trucco A.<sup>2</sup> Valeria Prado J.,<sup>2</sup> Francisca Valdivieso R.,<sup>2</sup>  
María Cristina Díaz J.,<sup>2</sup> Alicia Ojeda S.<sup>2</sup> y grupo PRONARES<sup>3</sup>*

---

*Las infecciones invasivas requieren un tratamiento precoz y eficaz, que con frecuencia debe iniciarse en forma empírica. Para tener mayores posibilidades de éxito, se deben conocer los agentes prevalentes y sus patrones locales de resistencia a los antibióticos.*

*PRONARES es un proyecto de vigilancia de resistencia antimicrobiana iniciado en Chile en noviembre de 1997 en 11 hospitales. Mediante el programa WHONET, se analizaron y compararon los patrones de resistencia observados durante 12 meses a lo largo del país en 1.305 cepas causantes de infecciones invasivas (20 cepas aisladas de sitios estériles por mes, por centro). La susceptibilidad antimicrobiana se determinó mediante el método de difusión con disco, según las normas del Comité Nacional de Estándares de Laboratorios Clínicos (National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS).*

*La fuente de aislamiento más frecuente fue el hemocultivo (63,1%). El 57% de las bacterias aisladas correspondieron a bacilos gramnegativos y 43% a cócáceas grampositivas. La especie más prevalente fue *Staphylococcus aureus* (355), con 40% de meticilín-resistencia y resistencias de 38,3% y 37,6% a cefazolina y gentamicina, respectivamente; 17%, a trimetoprima/sulfametoxazol y 10,5%, a rifampicina. Las especies de estafilococos coagulasa negativos presentaron mayores índices de resistencia.*

<sup>1</sup>Fuente: *Revista Panamericana de Infectología* 1999 (supl. 1 mayo):S11-S17. Se publica con permiso de la Asociación Panamericana de Infectología.

<sup>2</sup>Unidad de Microbiología-Oriente, Programa de Microbiología y Micología, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

<sup>3</sup>Grupo PRONARES: Dres. Stephenie Braun, Vjera Triantafilo, Nancy Henríquez, Lucía Salamanca, Alvaro Llanca-

queo, Carolina Argomeda, Jaime Inostroza, Verónica Quintana, Liliana Aguilera, Nelson Herrera, Fermín Méndez, Alejandro Joyas, Mario Aguilera, Luis Bórquez. Financiamiento: Laboratorio Glaxo Wellcome de Chile.

Correspondencia: Olivia Trucco, MD. Unidad de Microbiología Oriente, Condell 303- Providencia. Casilla de Correos 1617, 7. Fax (56 2) 204-5460. Correo electrónico: otrucco@machi.med.uchile.cl

Las cepas de *Streptococcus pneumoniae* presentaron 24,2% de resistencia a penicilina, pero entre ellas no hubo resistencia a cefotaxima ni a vancomicina. Entre los bacilos gramnegativos, *Escherichia coli* (320) mostró niveles elevados de resistencia a ampicilina (58,3%), aztreonam (47,2%), trimetoprima/sulfametoxazol (40,3%), ceftriaxona y ampicilina-sulbactam (18,4%), y menos de 5% de resistencia a gentamicina, ciprofloxacino, amikacina e imipenem.

Entre los no fermentadores, *Pseudomonas* y *Acinetobacter* (151), resultaron 100% resistentes a ampicilina, 59,1% lo fueron a la combinación ampicilina-sulbactam, 35,9% a ceftazidima y 41,4% a cefoperazona. La mitad de las cepas resultó resistente a gentamicina y 32,7 % a amikacina.

Los elevados niveles de resistencia observados en nuestro medio y las variaciones regionales ponen en evidencia la necesidad de mantener un programa de vigilancia de la resistencia de los agentes patógenos prevalentes.

## INTRODUCCIÓN

La resistencia bacteriana a los antimicrobianos aparece junto a la introducción de los mismos para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Por más esfuerzos que se haya hecho para crear nuevas y mejores moléculas, las bacterias continúan encontrando maneras de evadir su acción.

En el transcurso de los años, la resistencia antimicrobiana ha involucrado un gran número de especies patógenas para la humanidad, lo que representa un problema grave para el manejo terapéutico de muchas enfermedades infecciosas prevalentes.

Se han descrito múltiples mecanismos nuevos a través de los cuales las bacterias logran impedir la acción bactericida o bacteriostática de los antibióticos, y algunos antimicrobianos son capaces de inducir resistencia incluso durante el tratamiento (1-3).

El fenómeno de resistencia es aún más importante cuando se trata de afecciones que ponen en riesgo la vida del enfermo, como son las infecciones invasivas, en las que el tratamiento antimicrobiano de los pacientes se hace crítico. El desarrollo complejo de la medicina hace que en las unidades de cuidado intensivo se concentren enfermos debilitados y con enfermedades de base, con mayor riesgo de desarrollar infecciones sistémicas graves por agentes patógenos u oportunistas resistentes de origen intrahospitalario (4, 5).

Las infecciones bacterianas graves son causa creciente de morbimortalidad, especialmente en las edades extremas de la vida. Contribuyen de forma significativa al aumento de la mortalidad por enfermedades infecciosas y a los costos de atención de dichas infecciones (6).

Los microorganismos asociados a infecciones invasivas hoy en día, los cuales pueden variar en frecuencia de un hospital a otro, comprenden numerosas especies bacterianas, tanto grampositivas como gramnegativas. Se destacan por su elevada frecuencia las enterobacterias, las especies de *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa-negativos (SCN), los bacilos no fermentadores, como *Pseudomonas* y *Acinetobacter* y, por último, también especies del género *Enterococcus* (7-9).

Los problemas más significativos actualmente en Chile en el ámbito hospitalario se refieren al aumento creciente de la resistencia a cefalosporinas de tercera generación entre las especies de bacilos gramnegativos, los cuales presentan un perfil de multiresistencia. Otros problemas son el aumento de resistencia a meticilina entre cepas de *Staphylococcus aureus* y SCN y la reciente emergencia de cepas de *Enterococcus* resistentes a vancomicina (10-14).

En este grupo de microorganismos, la resistencia antimicrobiana es la regla y, por ello, el estudio del comportamiento in vitro de las bacterias frente a los antimicrobianos

se hace tan importante como la caracterización de la cepa causante de la enfermedad. Esto cobra especial relevancia en las infecciones graves donde el pronóstico depende en gran medida de la prontitud con que se reconozca la condición clínica y del tratamiento antibiótico oportuno y adecuado, que es generalmente empírico. No es posible esperar los resultados de los estudios microbiológicos y, en la práctica, el tratamiento antimicrobiano debe basarse necesariamente en información de la epidemiología local de los agentes y de la resistencia, fenómeno que es muy dinámico.

En una situación de elevada resistencia, es indispensable vigilar el comportamiento de los agentes patógenos frente a los antimicrobianos. El estudio deberá considerar aquellos antimicrobianos de uso rutinario en la clínica, así como la evaluación de nuevas moléculas, más activas, de mayor espectro y con ventajas farmacocinéticas, para contar con información actualizada que ayude a tomar decisiones terapéuticas.

PRONARES es un programa longitudinal de vigilancia de la resistencia antimicrobiana en diferentes centros centinela a lo largo de Chile. El programa evalúa los agentes patógenos que causan infección y utilizan métodos de estudio y de análisis estandarizados (Programa WHONET).

En el presente artículo presentamos la susceptibilidad *in vitro* de las bacterias asociadas a infecciones invasivas en 11 hospitales chilenos durante un año.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se implementó un sistema de vigilancia con base en un protocolo común de estudio y en un manual de procedimientos; se definieron los antimicrobianos que se incluirían frente a cada agente patógeno. Se invitó a participar a 11 hospitales a lo largo de Chile; 2 de la zona norte (Antofagasta e Iquique), 5 de la zona central (Viña del Mar y Santiago) y 4 de la zona sur (Chillán, Talcahuano, Temuco y Osorno).

Cada centro participante contribuyó con un máximo de 20 cepas por mes, aisladas consecutivamente de pacientes hospitalizados con infecciones invasivas, una cepa por paciente, durante el período comprendido entre el 1 de noviembre de 1997 y el 30 de octubre de 1998.

Se definió como infección invasiva el aislamiento de una cepa bacteriana patógena u oportunista de un sitio estéril (hemocultivos, líquido cefalorraquídeo [LCR] u otros líquidos orgánicos) de un paciente con un cuadro clínico compatible.

El estudio de susceptibilidad antimicrobiana se realizó en cada laboratorio mediante el método de difusión en agar con disco (Kirby-Bauer). Para cada cepa estudiada se midió el halo de inhibición frente a cada antibiótico, seleccionado según el agente patógeno y el protocolo de estudio, de acuerdo con las recomendaciones del NCCLS (15). Dichos halos fueron registrados en un formulario ad-hoc y enviados a la Unidad de Microbiología Oriente, donde se ingresaron al programa de computación WHONET.

Como control de calidad interno se incluyeron las siguientes cepas de referencia ATCC: *Escherichia coli* 25922, *Staphylococcus aureus* 29213, *Pseudomonas aeruginosa* 27853, *Haemophilus influenzae* 49247, *Streptococcus pneumoniae* 49619, *Enterococcus faecalis* 29212. El control microbiológico externo estuvo a cargo de la Unidad de Microbiología-Oriente que enviaba cepas incógnitas cada cuatro meses a cada centro participante.

Las cepas fueron clasificadas como sensibles, intermedias o resistentes automáticamente al ingresar sus halos de inhibición, con base en los valores de corte establecidos en las normas del NCCLS 98 incluidas en el programa WHONET.

La información analizada se representó en histogramas (gráficas de la distribución de los halos de inhibición observados) y por perfiles de resistencia de las diferentes especies bacterianas frente a cada uno de los antimicrobianos incluidos en este estudio. Los informes fueron remitidos a cada centro participante en forma regular para su uso local.

## RESULTADOS

Durante el período de 12 meses de vigilancia, se obtuvo información de 1.305 cepas aisladas de sitios estériles de pacientes hospitalizados. De estas 1.305 infecciones invasivas, la fuente de aislamiento más frecuente correspondió al hemocultivo, con 63,1% de las muestras. Menos frecuentes fueron la localización abdominal (13,6%), catéter central (9,3%), líquido pleural (5,3%), líquido cefalorraquídeo (2,4%), tejidos (1,5%), líquido articular (1,2%) y otros (médula ósea, líquido gástrico).

De las bacterias aisladas, 57% correspondieron a bacilos gramnegativos y el 43% restante fueron cocáceas grampositivas. El Cuadro 1 muestra las especies aisladas y su frecuencia. Se observaron tres patrones de prevalencia de los agentes patógenos entre los hospitales participantes: un patrón presente en seis hospitales, en el que las cepas de *E. coli* y *S. aureus* causaron un número similar de casos y por lejos correspondían a las especies prevalentes (60% o más). El segundo patrón, presente en dos hospitales, en el que el agente más prevalente fue *S. aureus* con más de la mitad de los aislamientos. En el último patrón, que incluía los tres hospitales restantes, cuatro especies bacterianas mostraron una prevalencia similar: *S. aureus*, *E. coli*, cepas del género *Pseudomonas* y *Klebsiella*.

En el análisis global de la susceptibilidad entre las cocáceas grampositivas se destaca un perfil de resistencia elevada observado en cepas de *Staphylococcus aureus*, SCN y *Streptococcus pneumoniae*. De las 355 cepas de *S. aureus* aisladas, 40% fueron meticilínorresistentes; 38,3% mostraron resistencia a cefalosporinas de primera generación (cefazolina) y 37,6%, 43%, 50,9% y 38%, a gentamicina, eritromicina, cloranfenicol y clindamicina, respectivamente. Solo trimetoprima/sulfametoxazol y rifampicina mostraron buena actividad in vitro, con resistencias de 17% y 10,5%, respectivamente (Figura 1). Se observó un patrón de multirresistencia (con resistencia a tres o más antibióticos) en 28% de las cepas.

Al comparar las especies del género *Staphylococcus*, *S. aureus* y SCN presentaron un perfil similar de resistencia a los antibióticos, algo superior en SCN (Figura 2).

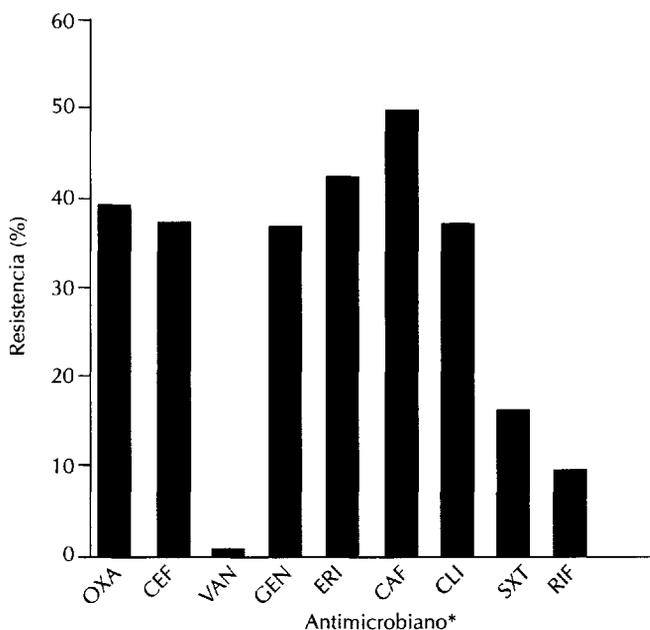
Las cepas de *Streptococcus pneumoniae* (N=64) mostraron un 24,2% de resistencia a penicilina, y no se detectaron cepas resistentes a cefotaxima ni a vancomicina.

Entre los bacilos gramnegativos, *Escherichia coli* (320 cepas) mostró niveles elevados de resistencia frente a ampicilina (58,3%), aztreonam (47,2%), trimetoprima/sulfametoxazol (40,3%) y cefotaxima (24,7%). Mejor actividad demostró la combinación ampicilina-sulbactam, a la cual 18,4% de las cepas fueron resistentes.

**CUADRO 1. Frecuencia de bacterias patógenas aisladas de infecciones sistémicas en 12 hospitales chilenos, noviembre de 1997 a octubre de 1998. Programa PRONARES**

Especie bacteriana	Número de cepas	Frecuencia (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	355	27,2
<i>Escherichia coli</i>	320	24,6
<i>Klebsiella</i> spp.	124	9,5
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativos	103	7,9
<i>Pseudomonas</i>	97	7,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	64	4,9
<i>Salmonella</i>	63	4,9
Otras enterobacterias	52	4,0
<i>Acinetobacter</i>	50	3,8
Otros <i>Streptococcus</i>	30	2,3
<i>Enterococcus</i>	24	1,8
<i>Haemophilus influenzae</i>	12	0,9
Misceláneos	11	0,8
Total	1.305	100

**FIGURA 1. Resistencia antimicrobiana (%) de 355 cepas de *Staphylococcus aureus* causantes de infecciones invasivas en 11 hospitales de Chile, según fármaco antimicrobiano, Proyecto PRONARES, 1997–1998**



\*OXA: Oxacilina. CEF: Cefazolina. VAN: Vancomicina. GEN: Gentamicina. ERI: Eritromicina. CAF: Cloranfenicol. CLI: Clindamicina. SXT: Trimetoprima/sulfametoxazol. RIF: Rifampicina.

Gentamicina, ciprofloxacino, amikacina e imipenem, tuvieron buena actividad in vitro, con una proporción de cepas resistentes a esos fármacos inferior a 5% (Figura 3).

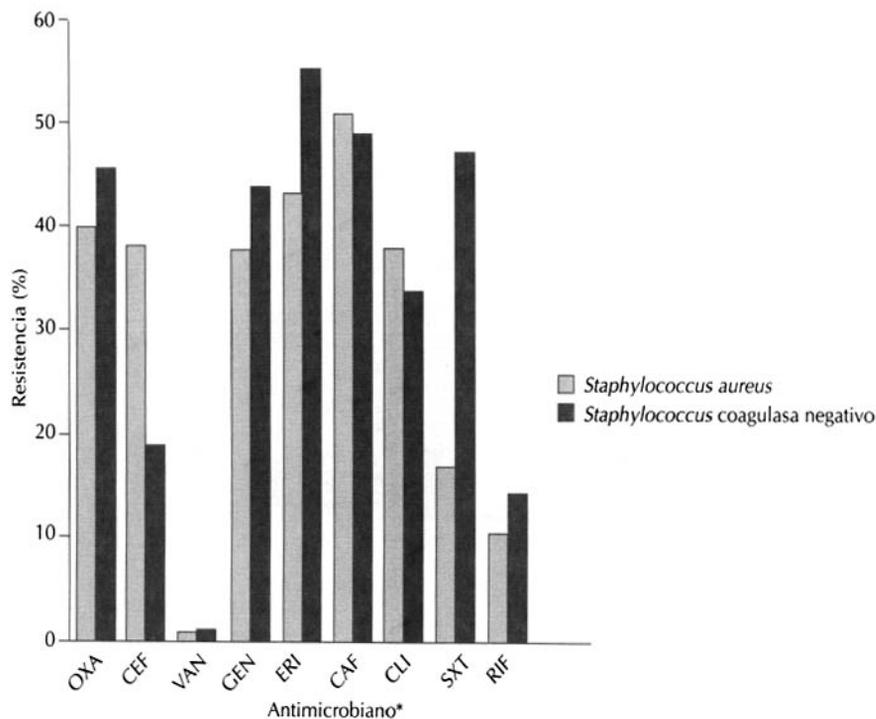
Cuando comparamos el perfil de resistencia de otros bacilos gramnegativos fermentadores, como *Klebsiella* spp. (124 cepas), con las cepas de *E. coli*, la especie *Klebsiella* superó todas las cifras de resistencia, que fueron de 62,2%, 57,2%, 34,5%, 16,7%, 43,9% frente a aztreonam, cefotaxima, gentamicina, ciprofloxacino y a la combinación ampicilina-sulbactam, respectivamente (Figura 4).

En la Figura 5 se presenta el histograma generado de la distribución de los halos de inhibición de *E. coli* frente a aztreonam. El histograma en este caso permite predecir la presencia en algunas de estas cepas, de un mecanismo de resistencia enzimático, la producción de  $\beta$ -lactamasas de espectro ampliado (BLEA), ya que 38% de las cepas presen-

tan un halo de inhibición igual o inferior a 27 mm, valor de corte para sospechar la producción de este tipo de enzimas inactivantes en las cepas de *E. coli* (15).

Entre las 151 cepas de bacilos gramnegativos no fermentadores, las de *Pseudomonas* y *Acinetobacter* fueron 100% resistentes a ampicilina. Al agregar un inhibidor de  $\beta$ -lactamasa, como sulbactam, la combinación no mostró mejor actividad contra la especie *Pseudomonas*, pero sí contra las cepas de *Acinetobacter*, cuya resistencia disminuyó a 13%. Ceftazidima y cefoperazona mantuvieron moderada actividad frente a cepas de *Pseudomonas*, con cifras de resistencia de 19,5% y 23,3%, respectivamente, a cada uno de los medicamentos. No obstante, frente a *Acinetobacter*, fue muy baja la actividad, ya que se observó 70,7% y 84% de cepas resistentes. Frente a gentamicina, 33,7% de las cepas de *Pseudomonas* y 79,6% de las de *Acinetobacter*

**FIGURA 2. Resistencia antimicrobiana (%) de 355 cepas de *Staphylococcus aureus* y 101 cepas de *Staphylococcus coagulasa* negativos causantes de infecciones invasivas en 11 hospitales de Chile, según fármaco antimicrobiano, Proyecto PRONARES, 1997-1998**



\*OXA: Oxacilina. CEF: Cefazolina. VAN: Vancomicina. GEN: Gentamicina. ERI: Eritromicina. CAF: Cloranfenicol. CLI: Clindamicina. SXT: Trimetoprima/sulfametoxazol. RIF: Rifampicina.

resultaron resistentes. La amikacina mostró mejor actividad frente a ambas especies en relación con su antecesora, la gentamicina; su actividad fue superior contra *Pseudomonas*, cuya resistencia fue de 19,4%, que contra *Acinetobacter* (57,1% de resistencia).

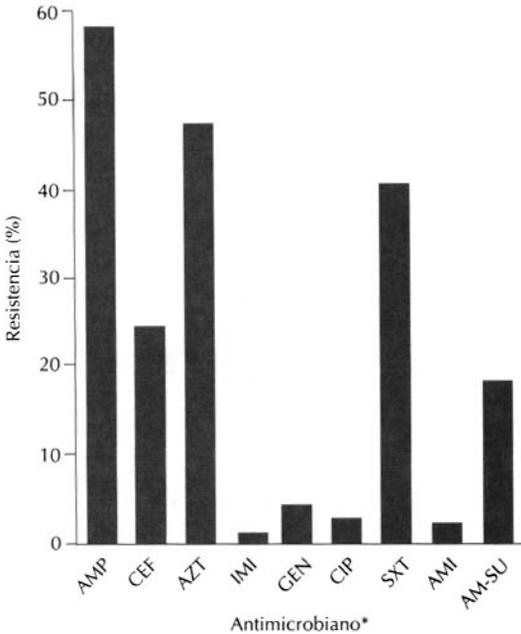
Aztreonam también mostró mejor actividad contra *Pseudomonas* que contra *Acinetobacter* (18,5% y 70% de resistencia, respectivamente). El antimicrobiano con mejor actividad frente a ambas especies resultó ser imipenem, con solo 6,8% de resistencia en *Pseudomonas* y 2,2% en *Acinetobacter* (Figura 6).

Otro aporte del sistema WHONET es que muestra diferencias entre los mecanismos de resistencia de bacterias aisladas de diferentes hospitales frente al mismo antibiótico. En las Figuras 7 y 8 se observa que *Acinetobacter*

*baumannii* presentó dos histogramas diferentes en dos hospitales; en un hospital, todas las cepas de esta especie fueron resistentes a ampicilina, y 100% fueron sensibles a la combinación ampicilina-sulbactam. Esto indica que las  $\beta$ -lactamasas producidas por dichas cepas presentaban gran afinidad por el inhibidor. Diferente resultó la situación de las cepas de otro hospital, las que, al producir  $\beta$ -lactamasas no reconocidas por el sulbactam, no recuperan su sensibilidad frente a la combinación y dan halos de inhibición pequeños desplazados hacia la izquierda del gráfico.

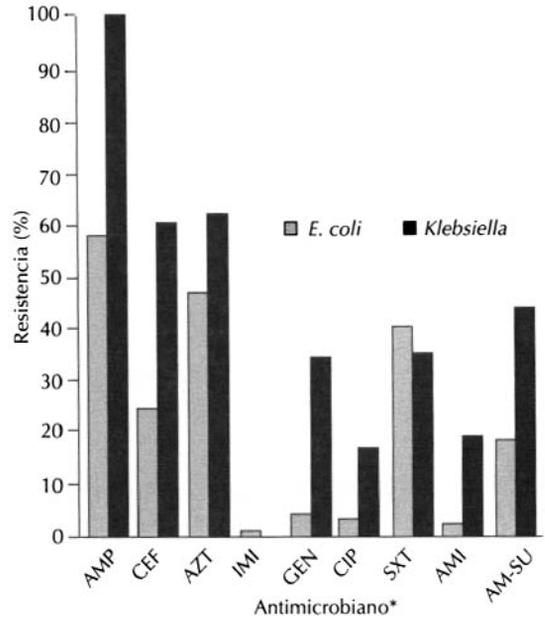
Al mantener un sistema de vigilancia en varios centros del país, además de evaluar los antimicrobianos de primera línea utilizados para el tratamiento de las infecciones invasivas, pudimos evaluar nuevas opciones terapéuticas.

**FIGURA 3. Resistencia antimicrobiana (%) de 320 cepas de *Escherichia coli* causantes de infecciones invasivas en 11 hospitales de Chile, según fármaco antimicrobiano, Proyecto PRONARES, 1997–1998**



\*AMP: ampicilina; CEF: ceftriaxona; AZT: aztreonam; IMI: imipenem; GEN: gentamicina; CIP: ciprofloxacino; SXT: trimetoprima/sulfametoxazol. AMI: amikacina; AM-SU: ampicilina-sulbactam.

**FIGURA 4. Resistencia antimicrobiana (%) de 320 cepas de *Escherichia coli* y 124 de *Klebsiella* spp. causantes de infecciones invasivas en 11 hospitales de Chile, según fármaco antimicrobiano, Proyecto PRONARES, 1997–1998**



\*AMP: ampicilina; CEF: ceftriaxona; AZT: aztreonam; IMI: imipenem; GEN: gentamicina; CIP: ciprofloxacino; SXT: trimetoprima/sulfametoxazol. AMI: amikacina; AM-SU: ampicilina-sulbactam.

Así, se evaluó una nueva fluoroquinolona, grepafloxacino, que, en concordancia con lo descrito en otros países, mostró baja actividad frente a cepas de *S. aureus* (37,5%), debido a que un gran número de ellas eran meticilino-resistentes. También fue baja su actividad frente a bacilos no fermentadores (entre 35,2% y 80%), pero mostró buena actividad contra bacilos gramnegativos fermentadores, como *E. coli* y *Klebsiella* spp. (5% y 10% de cepas resistentes, respectivamente).

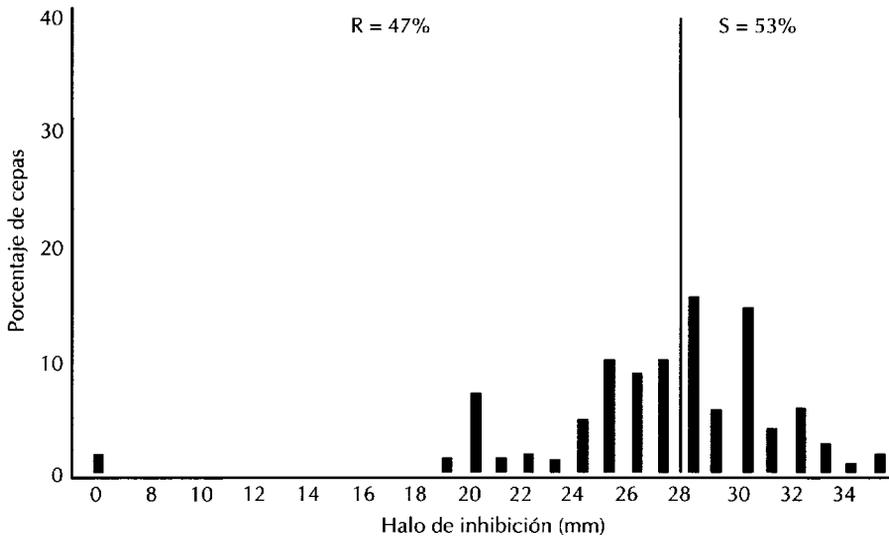
## DISCUSIÓN

La elevada proporción de cepas asociadas a infecciones invasivas que muestran resistencia a los antimicrobianos actualmente en uso

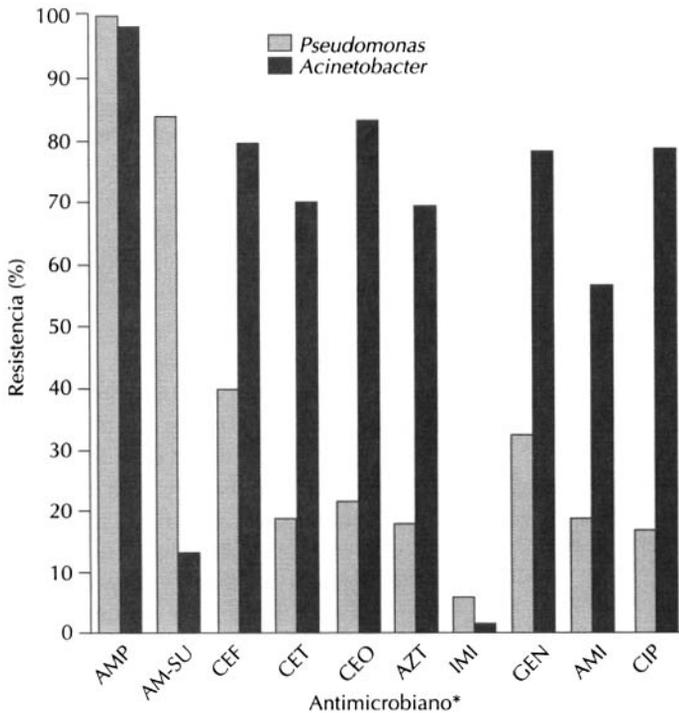
en diferentes centros asistenciales del país es el resultado de múltiples factores. Entre ellos se destaca el avance tecnológico que ha alcanzado la medicina en cuanto a la atención de los pacientes graves, lo cual lleva a una concentración de pacientes con alto riesgo de infección grave, que son sometidos a procedimientos invasivos y terapias combinadas de amplio espectro. Esto, a su vez, ejerce una presión selectiva sobre las bacterias del ambiente intrahospitalario y facilita la selección de cepas resistentes y su posterior diseminación.

El sistema de vigilancia de la resistencia de los agentes patógenos prevalentes resulta muy útil para modificar conductas terapéuticas empíricas frente a estos pacientes. A través del programa PRONARES, se logró obtener, en un plazo breve (12 meses), información sobre un

**FIGURA 5. Halos de inhibición de cepas de *Escherichia coli* frente a aztreonam, estudio realizado en 11 hospitales de Chile, Proyecto PRONARES, 1997-1998**

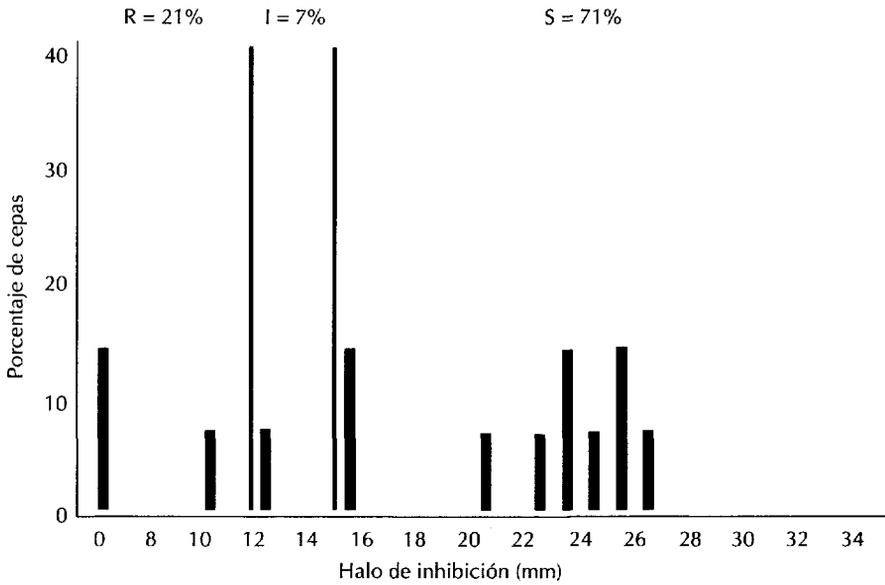


**FIGURA 6. Comparación de la resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas* y *Acinetobacter* spp., según fármaco antimicrobiano, estudio realizado en 11 hospitales de Chile, Proyecto PRONARES, 1997-1998**

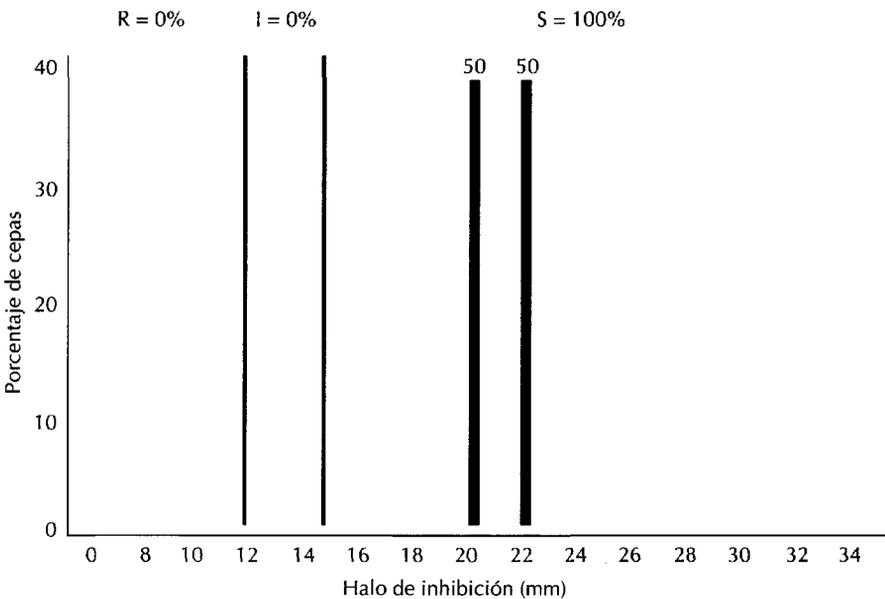


\*AMP: ampicilina; AM-SU: ampicilina-sulbactam; CEF: ceftriaxona; CET: ceftazidima; CEO: cefoperazona; AZT: aztreonam; IMI: imipenem; GEN: gentamicina; AMI: amikacina; CIP: ciprofloxacino.

**FIGURA 7. Halos de inhibición (en milímetros) de cepas de *Acinetobacter baumannii* frente a la combinación ampicilina-sulbactam, resultados del hospital A, Proyecto PRONARES, Chile, 1997-1998**



**FIGURA 8. Halos de inhibición (en milímetros) de cepas de *Acinetobacter baumannii* frente a la combinación ampicilina-sulbactam, resultados del hospital B, Proyecto PRONARES, Chile, 1997-1998**



número significativo de cepas (1.305) asociadas a infecciones invasivas en nuestro medio.

Los resultados presentados muestran claramente que en Chile hay dos agentes principales asociados a procesos infecciosos invasivos, *S. aureus* y *E. coli*, que en conjunto dan cuenta de 51,7% de las cepas causantes de estas infecciones.

Estos datos concuerdan con algunos autores como Pfaller y col. (16), quienes demostraron por medio de la vigilancia de la resistencia realizada en los Estados Unidos de América, que estos dos agentes fueron también los más prevalentes. Sin embargo, en otros países, la vigilancia de las infecciones nosocomiales ha demostrado una participación elevada de cóccas grampositivas, como SCN (33,5%), y también de cepas del género *Enterococcus* (16, 17).

Observamos una alta prevalencia de cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina (40%), fenómeno que fue más frecuente aún en cepas de SCN (45,4%). Estos valores superan lo informado en nuestro medio anteriormente, e indican que este fenómeno presenta una tendencia ascendente. Las cepas de *Staphylococcus* aisladas de infecciones adquiridas en la comunidad, de acuerdo con lo publicado anteriormente, todavía mantienen niveles bajos de resistencia a la meticilina en Chile (18, 19).

Todos los bacilos gramnegativos mostraron elevada resistencia a los antimicrobianos. Tanto en los bacilos fermentadores como en cepas no fermentadoras, los porcentajes de resistencia a la mayoría de los antibióticos fue elevada.

La combinación ampicilina-sulbactam es eficaz contra las cepas de *Acinetobacter*, fenómeno observado anteriormente; por lo tanto, esta combinación representa una buena opción para el tratamiento de las infecciones por este agente infeccioso (20).

Al comparar los niveles de resistencia observados en los diversos centros participantes, hubo diferencias entre algunos agentes patógenos, lo que hace indispensable mantener una red nacional que permita generar re-

sultados locales. Estos, al ser procesados en su conjunto, ayudan a proponer tanto recomendaciones o normas terapéuticas de atención de las infecciones invasivas a nivel local, como pautas generales válidas para todo el país.

El sistema nacional de vigilancia de la susceptibilidad antimicrobiana permite también, como en el caso de este estudio, evaluar nuevas opciones terapéuticas que podrían representar soluciones a los problemas de resistencia que hoy enfrentamos.

El estudio de la resistencia es particularmente importante en el caso de las infecciones graves. En nuestro medio, la infección del torrente sanguíneo tiene una incidencia de 1,8 por 1.000 egresos hospitalarios, cifra que indica la importancia vital de contar con la información adecuada para la atención de los pacientes con este tipo de infección.

Al utilizar el programa de computación WHONET para la recopilación y el análisis de la información, hemos podido establecer una base de datos centralizada que ayudará a seleccionar los antibióticos para el tratamiento empírico de nuestros pacientes. Asimismo, nos permitió detectar problemas de control de calidad en los laboratorios y superarlos, identificar subpoblaciones bacterianas con base en su perfil de resistencia y predecir mecanismos de resistencia.

Con el tiempo, el sistema de vigilancia permitirá evaluar la tendencia de la resistencia antimicrobiana y hacer recomendaciones sobre las mejores opciones terapéuticas para uso empírico y las estrategias para controlar la diseminación de la resistencia.

Este esfuerzo, realizado en otros países de América Latina con gran éxito, como es el caso de Argentina y Venezuela, ha demostrado que la emergencia y diseminación de la resistencia a los antimicrobianos se ha mantenido constante en años sucesivos frente a algunos agentes patógenos. Asimismo, muestra tendencias ascendentes de la resistencia entre las bacterias nosocomiales, lo que refuerza nuestro interés de mantener este sistema de vigilancia antimicrobiana en Chile.

## REFERENCIAS

1. Tenover F. Mecanismos nuevos y emergentes de resistencia antimicrobiana en patógenos nosocomiales. *Am J of Med* 1991; 91 (supl 3B) 76-81.
2. Pechère J, Vladolanu I. Development of resistance during treatment with betalactamics in a murine peritonitis model. *J Antimicrob Agents Chemother* 1992; 29: 563-573.
3. Martínez L, García J, Ballesta S, Benedi V y cols. Energy dependent accumulation of fluoroquinolones in quinolone-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains. *Antim Agents and Chemother* 1998; 42(7): 1850-1852.
4. García P, Solari S, Montiel F. Experiencia de cuatro años con un sistema automatizado de hemocultivos. *Rev Chil Infect* (1997);14(3):155-165.
5. Rupp M, Archer G. Coagulase negative *Staphylococcus* pathogen associated with medical progress. *CID* 1994; 19:231-245.
6. Nightingale C, Belliveau P, Quintiliani R. Cost issues and considerations when choosing antimicrobial agents. *Infect Dis in Clinical Practice* 1995; 4(2):64-67.
7. Beltrán C. Monoterapia versus terapia combinada en el paciente crítico. *Rev Chil Infect* 1996; 13(2):118-122.
8. Acuña G. Terapia antiinfecciosa de artritis séptica y osteomielitis aguda en el adulto. *Rev Chil Infect* 1996; 13(2):89-93.
9. Aeschliman N, Vial P, Gracia P, Barriga F y cols. Estudios microscópicos de fenómenos biológicos asociados a infecciones por catéteres venosos centrales. *Rev Chil Infect* 1996; 13(1):34-40.
10. Mella S, Domínguez M, Fernández M, Bello M y cols. Actividad inhibitoria y bactericida de cinco fluoroquinolonas sobre cepas multirresistentes de *E. coli*, *A. baumannii* y *P.seudomonas aeruginosa* aisladas en hospitales de ciudades chilenas. *Rev Chil Infect* 1995; 12(3):146-151.
11. Pinto ME. ¿Qué ofrecen los nuevos antibióticos de uso parenteral? Consideraciones microbiológicas. *Rev Chil Infect* 1997;14(4):266-271.
12. Fardella P, Thompson L, Contel G, Alfaro J y cols. Infecciones en el paciente neutropénico. *Rev Chil Infect* 1995;12(4):209-215.
13. Beltrán C, Thompson L, Borie C, González C, Silva M. Alta resistencia a ceftazidima en bacilos Gram-negativos intrahospitalarios. Estudio prospectivo entre 1985-1991. *Rev Chil Infect* 1995; 12(3):129-135.
14. García A, Mella S, Domínguez M, Bello H y cols. Actividad inhibitoria y bactericida de ciprofloxacina, temafloxacina, y tosufloxacina sobre *Staphylococcus* spp. aislados en hospitales de ciudades chilenas. *Rev Chil Infect* 1996;13(3):167-172.
15. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; NCCLS 1998, Vol 18, No. 1.
16. Pfaller M, Jones R, Doern G, Sader H y cols. Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens isolated from patients with blood stream infection in North and South America. SENTRY 1997. ICAAC 1998.
17. National nosocomial infections surveillance system. *Am J Infect Control* 1997;25:477-487.
18. Marshall S, Aldridge K, Allen S, Fuchs P y cols. Comparative antimicrobial activity of piperacillin-tazobactam tested against more than 5.000 recent clinical isolates from five medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995;21:153-168.
19. Cifuentes M, Prado V, Ojeda A. Prevalencia de portación de *Staphylococcus aureus* y *S. aureus* meticilino resistente en estudiantes de medicina y población general.
20. Otaíza F, Brenner P, Triantafilo V. Informe vigilancia epidemiológica de las infecciones intrahospitalarias. Ministerio de Salud 1994-1996.

# RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS Y VIGILANCIA MICROBIOLÓGICA EN CUBA<sup>1</sup>

Alina Llop,<sup>2</sup> Isis Tamargo,<sup>1</sup> Miriam Pérez,<sup>1</sup> Gilda Toraño,<sup>1</sup> Margarita Ramírez,<sup>1</sup> Laura Bravo,<sup>1</sup> Jorge Sosa,<sup>1</sup> Rafael Llanes,<sup>1</sup> Ernesto Montoro,<sup>1</sup> José Bravo<sup>1</sup> y Manuel Borges<sup>3</sup>

---

*Se realizó en Cuba una investigación retrospectiva (1989–1998) sobre la resistencia a los antimicrobianos de seis bacterias seleccionadas, objeto de vigilancia microbiológica: Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae b, Shigella spp., Salmonella typhi, Neisseria meningitidis B y Neisseria gonorrhoeae. Se estudiaron 5.305 cepas, 4.523 procedentes de procesos invasivos y el resto de portadores de S. pneumoniae y H. influenzae. Las cepas procedían de aislamientos de pacientes de hospitales de todo el país y de estudios realizados en la comunidad procesadas en el Laboratorio Nacional de Referencia de Microbiología (LNRM), Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK). A todas se les realizó la prueba de concentración inhibitoria mínima (CIM) y a algunas,  $\beta$ -lactamasa. Los resultados se presentan y comparan con la literatura nacional e internacional. La resistencia encontrada muestra que en Cuba ha existido una política de antibióticos que ha estado influenciada por razones económicas y de disponibilidad, lo que se demuestra al comparar los patrones de resistencia de las cepas cubanas con los informados por otros países.*

## INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antimicrobianos se ha convertido en un problema mundial emergente. Un componente esencial de cualquier programa de control de la resistencia a los antimicrobianos lo constituye el uso apropiado de estos fármacos. El uso indiscriminado de los

antibióticos en humanos, animales y en la agricultura, ejerce una presión selectiva y determina la emergencia de la resistencia a los mismos. Se impone, pues, pensar en mejores estrategias de control (1).

Una nueva dimensión del problema de la resistencia a los antimicrobianos y la diseminación de estas bacterias al medio y a la comunidad deberá ser observada muy de cerca por los clínicos, epidemiólogos y microbiólogos, ya que constituye un problema de salud para los países en desarrollo y desarrollados. Muchos autores han sugerido que el factor dominante para que se extiendan las bacterias resistentes en la comunidad es el uso indiscriminado y en aumento de los antibióticos (2–4).

<sup>1</sup> Fuente: *Revista Panamericana de Infectología* 1999 (supl. 1 mayo):S33–S40. Se publica con permiso de la Asociación Panamericana de Infectología.

<sup>2</sup> Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. Correspondencia: Alina Llop, MD, Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, Autopista Novia del Mediodía Km. 6, Apartado Postal 601, Marianao 13, Ciudad de La Habana, Cuba.

<sup>3</sup> Policlínico 15 y 18, Vedado, Plaza, Ciudad de La Habana, Cuba.

Los mecanismos inherentes conocidos de la resistencia a los antibióticos son diversos (5).

Para ejercer un mejor control es necesario conocer los patrones de resistencia de las bacterias en el tiempo, en una región o país.

En Cuba existe una Red de Laboratorios de Microbiología dentro del Sistema Nacional de Salud (SNS) integrada por 160 unidades; de ellas 89 corresponden a hospitales y el resto a unidades de las provincias y municipios. Como laboratorio nacional de referencia, se cuenta con el Laboratorio de Microbiología del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. Es en estos laboratorios que se consolida la labor de vigilancia microbiológica que sirve al SNS.

Por su magnitud y extensión, la emergencia de la resistencia está siendo considerada un problema de todos, un problema global. Uno de los elementos más importantes de lucha lo constituye la vigilancia microbiológica de la resistencia a los medicamentos. En este trabajo analizaremos las series históricas de comportamiento de la resistencia antimicrobiana para los siguientes microorganismos objeto de vigilancia microbiológica nacional: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Shigella* spp., *Salmonella typhi*, *Neisseria meningitidis* B y *Neisseria gonorrhoeae*.

## MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó una investigación retrospectiva en el Laboratorio Nacional de Referencia de Microbiología (LNRM) del Instituto de Medicina Tropical (IPK) a solicitud de la Organización Panamericana de la Salud. Esta investigación consistió en recoger la información acumulada por años por el LNRM-IPK sobre la resistencia a los antimicrobianos de los siguientes microorganismos:

### Años estudiados

- *Streptococcus pneumoniae* (1992–julio 1998)
- *Haemophilus influenzae* b (1989–julio 1998)
- *Shigella* spp. (1990–1997)

### Años estudiados

- *Salmonella typhi* (1995–1997)
- *Neisseria meningitidis* B (1989–1997)
- *Neisseria gonorrhoeae* (1995–julio 1998)

Además, se estudiaron cepas de portadores de *S. pneumoniae* y *H. influenzae* aisladas entre enero de 1997 y julio de 1998.

**a) Cepas.** Se revisaron los procedimientos de laboratorio aplicados a cada microorganismo, con el fin de identificar las cepas de acuerdo con lo establecido en el Manual de Operaciones y Procedimientos (MOP) del LNRM-IPK (6).

Las cepas fueron enviadas al LNRM-IPK por los laboratorios de la red. Se recolectó un total de 4.523 cepas procedentes de procesos invasivos y 782 cepas de portadores. En total la investigación recogió 5.305 cepas.

**b) Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana in vitro.** En todos los casos se utilizaron las pruebas de concentración inhibitoria mínima (CIM) establecidas para cada microorganismo (6) siguiendo las guías del Comité Nacional de Estándares de Laboratorios Clínicos (National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS) (7).

**c) Prueba de  $\beta$ -lactamasa.** Se realizó a *Shigella* spp., *N. meningitidis* B y *N. gonorrhoeae* utilizando nitrocefina oxid.

**d) Perfil plasmídico.** Se estudió en *Shigella* spp., *N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae* según las técnicas de Maniatis (8).

Se revisaron las bases de datos acumuladas en los registros de cada laboratorio, y se confeccionó la base de datos específica para el cumplimiento de los objetivos. También se revisó la información científica nacional publicada.

Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson (R) para cada antibiótico, aplicándolo al tiempo en años y a los porcentajes de resistencia obtenidos para cada microorganismo.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

*Streptococcus pneumoniae* es uno de los agentes causales más importantes de enfermedades

des infecciosas agudas bacterianas. Se presenta con resistencia considerable dentro de las llamadas enfermedades infecciosas emergentes, muy actuales en nuestros días. Se encuentra asociado al alza de la morbimortalidad en edades extremas de la vida, principalmente a la mortalidad en menores de 5 años de edad. La vigilancia de laboratorio microbiológico debe tomar como productos patológicos y muestra clínica importante, la de líquidos estériles indicativos de procesos invasivos. En Cuba, la vigilancia de *S. pneumoniae* se lleva a cabo desde 1992 de manera sistemática.

El Cuadro 1 muestra los resultados obtenidos de 359 cepas de *S. pneumoniae* aisladas de procesos invasivos, 285 de pacientes menores de 5 años de edad y 74 de adultos procedentes de diferentes regiones del país. La resistencia total a la penicilina se expresó progresivamente en cepas colectadas desde 1992, cuando era de 7%, hasta 1998, año en que llegó a 10,8% ( $R = 0,96$   $p > 0,01$ ). Este estudio reveló, además, una susceptibilidad intermedia de 32,1%. De considerarse ambas como resistencia, la cifra total de resistencia a la penicilina sería de 42,9%. Esto se demuestra (salvo para cotrimoxazol y cloranfenicol  $R = 0,69$  y  $p > 0,05$ ) por los coeficientes, la correlación alta y positiva, todas estadísticamente significativas, que van de  $p = 0,01$  a  $p = 0,05$ .

Un estudio realizado en Cuba en 1997-1998 en tres círculos infantiles con una población de niños menores de 5 años de edad portadores nasofaríngeos mostró lo siguiente: en una muestra de 195 aislamientos en la ciudad de La Habana (Cuadro 2) se obtuvo una resis-

tencia a la oxacilina de 61,4%. La resistencia para cotrimoxazol mostró un valor alto, de 59,3%; cloranfenicol, eritromicina y tetraciclina mostraron cifras inferiores muy cercanas al valor crítico de  $p$  ( $p = 0,0519$ ). No se observó resistencia a ofloxacino. La resistencia de las cepas procedentes de portadores (1998) comparados con los de procesos invasivos mostraron valores estadísticamente significativos para penicilina/oxacilina y ofloxacino, con una  $p < 0,01$ . La diferencia no fue estadísticamente significativa para cloranfenicol, cotrimoxazol, tetraciclina y eritromicina ( $p > 0,05$ ).

Low y Scheld (1) han planteado recientemente que para *Streptococcus pneumoniae* existen datos que sugieren que no solo la exposición a los antimicrobianos es lo importante, sino la concentración en que estos fármacos sean utilizados.

En el caso de Cuba, independientemente del mal uso que pueda existir de los antibióticos, debe tenerse en cuenta la alta resistencia mostrada por las cepas aisladas de los portadores nasofaríngeos a oxacilina y cotrimoxazol, la que puede deberse al uso que se ha hecho de estos medicamentos por la disponibilidad que ha existido en el país en la atención primaria.

*Haemophilus influenzae* b cobra mayor importancia cada día por el impacto que tiene en la morbilidad por infecciones respiratorias agudas y neurológicas (33% de todas las meningitis bacterianas) (9) y sobre la mortalidad en edades tempranas de la vida, sobre todo entre los menores de 5 años de edad, principalmente, en el primer año de vida. La observación de los cambios progresivos de los

**CUADRO 1. Resistencia antimicrobiana (CIM) de *Streptococcus pneumoniae* en 359 cepas procedentes de procesos invasivos, Cuba, 1992 a 1998**

Antimicrobiano	1992 (N = 17)	1993 (N = 43)	1994 (N = 45)	1995 (N = 56)	1996 (N = 24)	1997 (N = 81)	1998 (julio) (N = 93)
Penicilina	7,0	7,0	7,2	8,2	8,8	9,4	10,8
Cloranfenicol	12,3	12,2	13,4	13,8	14,6	13,1	13,9
Cotrimoxazol	45,6	47,4	45,4	42,3	46,4	48,5	49,3
Tetraciclina	11,3	11,4	12,4	12,1	13,5	14,4	14,4
Ofloxacino	12,2	13,3	12,6	14,6	16,4	18,2	19,8
Eritromicina	2,3	2,2	3,4	3,8	4,6	5,1	6,2

**CUADRO 2. Resistencia antimicrobiana (CIM) de *Haemophilus influenzae* tipo b en 856 cepas procedentes de procesos invasivos, Cuba, 1989 a 1998**

Antimicrobiano	1989 (N=156)	1990 (N=139)	1991 (N=97)	1992 (N=130)	1993 (N=88)	1994 (N=61)	1995 (N=50)	1996 (N=18)	1997 (N=59)	1998 (julio) (N=58)
Ampicilina	40,3	40,5	41,1	42,3	42,6	43,2	45,0	47,5	52,4	55,6
Cloranfenicol	41,4	41,7	40,4	43,8	44,0	45,3	52,2	56,6	55,6	62,7
Cotrimoxazol	42,4	43,5	42,4	45,6	48,4	49,4	52,3	56,4	68,5	74,3
Tetraciclina	10,2	10,3	10,0	10,3	11,4	13,4	14,1	17,5	19,4	21,2
Ofloxacino	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ceftriaxona	-	-	-	-	-	-	-	-	3,2	6,4

- = Cero.

patrones de resistencia hace que *H. influenzae* b constituya una de las bacterias emergentes resistentes que más preocupa a los pediatras en cualquier parte del mundo; Cuba no escapa a esta situación.

Es por esta razón que cobra más fuerza la vigilancia microbiológica y el monitoreo de los patrones de resistencia, con el fin de orientar las acciones terapéuticas con una base científica sólida. Ya desde finales de la década de 1980 se comenzó a trabajar en el estudio de la resistencia de *H. influenzae* b a los fármacos antimicrobianos. El Cuadro 2 sintetiza el comportamiento de la resistencia in vitro a los antibióticos utilizados en 856 cepas de *H. influenzae* b procedentes de aislamientos de líquido cefalorraquídeo y de sangre obtenidas entre 1989 y julio de 1998. La resistencia a la ampicilina varió de 40,3% a 55,6% ( $R = 0,91$  y  $p > 0,01$ ). Igual se manifestó el aumento de la resistencia frente a cotrimoxazol ( $R = 0,92$ ), cloranfenicol y tetraciclina ( $R = 0,94$  y  $p > 0,01$ ). Por primera vez se observó resistencia a ceftriaxona a partir de 1997 ( $R = 0,68$  y  $p > 0,05$ ), la que se duplicó para julio de 1998. *H. influenzae* no ha mostrado resistencia a ofloxacino en casi 10 años. En el 40% de las cepas se vio actividad de producción de  $\beta$ -lactamasa.

Valdivia y cols., (10), en un estudio realizado con cepas aisladas en 1992, llaman la atención sobre la necesidad de reorientar el tratamiento de *H. influenzae* b, pues ya las 55 cepas estudiadas presentaron 49% de resistencia a la ampicilina, que era en aquel momento el fármaco de elección. Los autores recomenda-

ron la utilización de cefalosporinas de tercera generación. Se tenía como antecedente la información de los mismos autores que en 1992 informaron haber encontrado 42,5% de resistencia a ampicilina. Era para entonces ya conocido lo que sucedía en otros países como España, Taiwán, Sudáfrica y Chile (11, 12), que mostraban diferentes serotipos de *H. influenzae* b con 64%, 36%, 25% y 24% de resistencia a esta droga, respectivamente, en cada país.

En el estudio realizado en Cuba de 1997 hasta julio de 1998 en niños menores de 5 años de edad procedentes de tres círculos infantiles de La Habana, se encontraron en la nasofaringe 587 cepas de *Haemophilus influenzae* no capsulados. La CIM de estas cepas mostró patrones de resistencia diferentes a los de las cepas aisladas de procesos invasivos. Esta resistencia fue más baja para ampicilina y cloranfenicol y ligeramente más alta para tetraciclina; fue el doble para cotrimoxazol y ceftriaxona.

Al comparar los porcentajes de resistencia de *H. Influenzae* encontrados en 1998 con los de *H. influenzae* no capsulado de los portadores, para cada antibiótico, se encontraron diferencias significativas, con una  $p = 0,05$  para ampicilina y cloranfenicol. Para la tetraciclina y ceftriaxona, aunque los valores Pearson no mostraron diferencias significativas, se encuentran en la frontera ( $p = 0,0505$  y  $p = 0,5114$ ).

**Shigella spp.** Desde hace más de 10 años en el mundo se notifica resistencia de *Shigella* a diferentes antibióticos. En un trabajo de Shagid y O'Briend (12) se actualizó en 1989 la situación de la resistencia de *Shigella* en dife-

rentes partes del mundo. En ese propio año, Albert (13) informó datos de multirresistencia de *S. dysenteriae* tipo 1.

En 1990 (Cuadro 3) se estableció en Cuba la vigilancia microbiológica de las cepas de *Shigella* circulantes y la determinación de su resistencia, dada la virulencia demostrada por dichas cepas. Simultáneamente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) alertó a los países sobre la necesidad de que todo caso de shigelosis confirmado por el laboratorio fuera tratado de acuerdo con los resultados de las pruebas de sensibilidad in vitro.

En Cuba, *Shigella* sigue siendo uno de los primeros agentes etiológicos asociados a enfermedad diarreica aguda.

En los resultados de las determinaciones de CIM realizadas a las 2.250 cepas estudiadas en 8 años de vigilancia microbiológica continuada (parcialmente publicados por Ramírez y col.) (14), se observa un aumento estadísticamente significativo en la resistencia al ácido nalidíxico ( $R = 0,84$ ) entre 1990 y 1997. A diferencia de otros países (15–17), la resistencia al ácido nalidíxico comenzó más tarde, pero va en aumento y es estadísticamente significativa; por lo tanto, es necesario mantener la vigilancia, pues el ácido nalidíxico es el fármaco de elección contra ese agente infeccioso. Se ha visto un descenso en la resistencia de *Shigella* a la gentamicina ( $R = 0,94$   $p > 0,01$ ) (véase el Cuadro 3). En cuanto a ampicilina, trimetoprima/sulfametoxazol, tetraciclina, cloranfenicol, ceftriaxona y cefotaxima, se mantiene el porcentaje de resistencia en el tiempo analizado, sin variación.

En 1994, Ramírez y colaboradores en el IPK (15) estudiaron los plásmidos en 40 cepas de *Shigella flexneri* procedentes de un mismo brote entre niños hospitalizados en un hospital pediátrico. La CIM de ampicilina mostró 82,5% de resistencia a concentraciones superiores de  $8 \mu$  a  $16 \mu\text{g/mL}$  y 7 cepas, o sea, 18,5% resultaron sensibles a concentraciones de  $4 \mu\text{g/mL}$ . Se encontró un plásmido común, que fue purificado y transferido a *E. coli* HB 101, con lo cual se verificó la transmisión de la resistencia.

En muchos países *Shigella* ha mostrado aumento en su virulencia, lo que ha forzado a perfeccionar su vigilancia (12, 13).

En el caso de las enterobacterias en general, es necesario mantenerse alerta, dada la significación de los trabajos que demuestran el traspaso de plásmidos de una especie bacteriana a otra (18).

*Salmonella typhi* en Cuba, no constituye un problema de salud. Sigue siendo objeto de vigilancia microbiológica y, desde hace años, de monitoreo de la susceptibilidad a los fármacos antimicrobianos. La fiebre tifoidea se ha caracterizado por aparecer en casos aislados o en pequeños brotes. *S. typhi* solo mostró resistencia a la ampicilina en 1996 y 1997 (10% y 8%, respectivamente). Con respecto al resto de los medicamentos (cloranfenicol, tetraciclina, cotrimoxazol y ácido nalidíxico), no se ha presentado resistencia. A diferencia de otros países tropicales, en Cuba no se ha detectado, hasta el momento, cepas resistentes o multirresistentes al cloranfenicol (19, 20). Las cifras de resistencia a los antibióticos utilizados según la

**CUADRO 3. Resistencia antimicrobiana (CIM) de *Shigella* spp. en 250 cepas de enfermos, Cuba, 1990–1997**

Antimicrobiano	1990 (N=250)	1991 (N=250)	1992 (N=300)	1993 (N=300)	1994 (N=250)	1995 (N=300)	1996 (N=300)	1997 (N=300)
Ampicilina	90,0	95,5	98,2	90,1	85,0	80,0	96,0	98,0
Cotrimoxazol	90,5	90,8	91,9	86,5	66,5	85,0	85,0	85,0
Tetraciclina	70,5	65,0	70,0	76,0	75,2	70,9	68,0	70,0
Acido nalidíxico	2,0	1,5	2,0	5,0	8,0	10,0	8,0	7,0
Gentamicina	10,0	10,0	8,0	8,0	8,0	7,0	7,0	5,0
Cloranfenicol	75,0	70,0	74,0	77,0	73,0	71,0	83,0	80,0
Ceftriaxona	50,9	51,0	55,0	50,0	49,0	50,0	55,0	50,0
Cefotaxima	60,4	65,0	60,0	61,0	60,8	65,0	65,0	50,0

vigilancia de laboratorio y la evolución clínica de los pacientes señalan al cloranfenicol como el fármaco de elección clásicamente utilizado para el tratamiento de la fiebre tifoidea en Cuba.

*Neisseria meningitidis* B. El libro *Cronología de una epidemia* (21) narra la epidemia de meningitis meningocócica sufrida en Cuba que comenzó a mediados de la década de 1970. La tasa más alta de meningitis meningocócica B fue notificada en 1983 y llegó a 14,4 por 100.000 habitantes. En ese año se comenzó la vigilancia microbiológica del meningococo procedente de procesos invasivos (22). No solo se concedió importancia a la caracterización de las cepas, sino que se comenzó a estudiar su comportamiento frente a los antibióticos más utilizados en clínica, especialmente frente a la penicilina, que ha sido y sigue siendo el antibiótico de elección (23).

Entre 1989 y 1993, Martínez y col. (22) realizaron en el IPK un estudio longitudinal de la sensibilidad por CIM de 682 cepas de *Neisseria meningitidis* B y encontraron que 24% de ellas presentaba susceptibilidad intermedia a la penicilina; la susceptibilidad a cloranfenicol, ampicilina y rifampicina fue de 16,65%, 19,85% y 33,95%, respectivamente. No se encontraron cepas productoras de  $\beta$ -lactamasa ni portadoras de plásmidos. Desde 1989 comenzó a aplicarse en Cuba la vacuna cubana antimeningococo BC. En 1997 la tasa de meningitis meningocócica fue de 0,49 por 100.000 habitantes.

Ya desde mediados de la década de 1980, varios países notificaron cepas con susceptibilidad intermedia que no demostraban actividad  $\beta$ -lactámica ni presencia de plásmidos (24). En Cuba, en 1986 aparecieron las primeras cepas con susceptibilidad intermedia (16,3%) (25). Las cepas con estas características mostraron una tendencia ascendente y alcanzaron a 42,2% en 1996 (Llanes, datos no publicados). En 1997, se encontró que 56% de 166 cepas presentaban susceptibilidad intermedia a la penicilina (25). El aumento de la susceptibilidad intermedia en 10 años fue de 24% a 88,9%. Ninguna de las cepas estudiadas por los autores cubanos resultaron pro-

ductoras de  $\beta$ -lactamasa. Hasta 1997 tampoco se había informado que hubiera cepas resistentes a la penicilina.

Sosa y colaboradores publicaron en 1994 un estudio sobre cepas con susceptibilidad intermedia a la penicilina entre las cuales no hallaron plásmidos de resistencia (23).

*Neisseria gonorrhoeae*. La incidencia de gonorrea ha disminuido considerablemente en la última década en los países nórdicos. Paralelamente, se ha presentado una proporción creciente de resistencia al tratamiento con los fármacos indicados para casos no complicados.

Epidemiológicamente el panorama de la gonorrea en Cuba no corresponde al de los países desarrollados (26, 27). En 1997, se notificaron 31,700 casos, con poca cobertura de laboratorio en cuanto a cultivo.

Los resultados de las CIM de 106 cepas cubanas estudiadas desde 1995 hasta julio de 1998 (Cuadro 4) muestran que la resistencia a la penicilina va en aumento progresivo y fue de 54% hasta 63,6% entre esos años. La situación es aún más grave si se tiene en cuenta la susceptibilidad intermedia, que fue de 12%, 10% y 13,6% en 1995, 1996 y 1997, respectivamente. La resistencia a tetraciclina fue de 28%, 35% y 60% para esos mismos años, con una susceptibilidad intermedia de 20% en 1995, 10% en 1996 y 20% en 1997. No hubo resistencia a los antibióticos cefuroxima, ceftriaxona, cefotaxima y ciprofloxacino. La producción de  $\beta$ -lactamasa se comportó al 58%.

En Cuba la presión ejercida por la penicilina y la tetraciclina por más de una década es uno de los factores que ha contribuido a la resistencia tan manifiesta *in vitro* a estos dos agentes (28-30).

## CONCLUSIONES

Los resultados ponen en evidencia la necesidad de perfeccionar la vigilancia microbiológica sistemática de la resistencia de las bacterias a los fármacos antimicrobianos.

Se constató un aumento progresivo de la resistencia de las cepas de *S. pneumoniae* a los

**CUADRO 4. Resistencia antimicrobiana (CIM) en 106 cepas de *Neisseria gonorrhoeae*, Cuba, 1995 a 1998**

Antimicrobiano	1995 (N = 60)			1996 (N = 21)			1997-1998 (N = 25)		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Penicilina	34	12	54	30	10	60	22,7	13,6	63,6
Tetraciclina	52	20	28	55	10	35	22	20	60
Cefuroxima	100	-	-	100	-	-	100	-	-
Ceftriaxona	100	-	-	100	-	-	100	-	-
Cefotaxima	100	-	-	100	-	-	100	-	-
Ciprofloxacino	100	-	-	100	-	-	100	-	-

- = Cero.

antibióticos, tanto entre las invasivas como entre las cepas de portadores. *H. Influenzae* b mostró resistencia alta a diferentes antimicrobianos y 40% de cepas invasivas presentaron actividad  $\beta$ -lactámica.

*Shigella* spp. mostró un aumento creciente de la resistencia al ácido nalidíxico.

En 1996 se constató el surgimiento de la resistencia a la ampicilina de *S. typhi*.

No se ha notificado aún la aparición de cepas de *N. meningitidis* B resistentes a la penicilina, pero la susceptibilidad intermedia a dicho antibiótico ha ido en aumento.

Se observa un ascenso progresivo de la resistencia de *N. gonorrhoeae* a penicilina y tetraciclina, y un 58% de las cepas con actividad  $\beta$ -lactámica.

## AGRADECIMIENTOS

Queremos dejar constancia de nuestro agradecimiento al Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí de Cuba por habernos proporcionado la base científica necesaria y a la Organización Panamericana de la Salud por brindarnos la posibilidad de realizar esta investigación. Al doctor Eric Martínez por habernos seleccionado para realizarla.

## REFERENCIAS

- Low D, Scheld VM. Strategies for stemming the tide of antimicrobial resistance. *JAMA* 1998; 279:394-395.
- Obraros S, Montiel M, Henderson D. The pneumococcal problem. *Br Med J* 1996; 312:1521-1525.
- Hofmarn J, Cetron MS, Farley MM, Baughman WS, Facklarn RR, Elliott JA, et al. The prevalence of drug resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta. *N Engl J Med* 1995; 333:481-486.
- Guillemot D, Carbon C, Balkan B, Gueslin P, Lecour H, Vanzelle-Kerbreodan F, et al. Low dosage and long treatment duration of Beta-lactam. *JAMA* 1998; 279:365-369.
- Levin B. Drug resistance: we may not be able to go back again. En: Bryan Greenwood and Kavin de Cock, eds. *New and Resurgent Infections: Prediction, Detection and Management of Tomorrow's Epidemics*. John Wiley and Sons; 1998.
- Colectivo de Autores. Manual de operaciones y procedimientos. Laboratorio Nacional de Referencia de Microbiología. Instituto Pedro Kourí, La Habana, 1997.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically, 3rd ed. Approved standard M7A3. Villanova: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 1994.
- Maniatis T, Fritsch EF, Sambrook J. *Molecular Cloning. A Laboratory Manual*. Second edition, 1989.
- Murray BE. Can antibiotic resistance be controlled? *N Engl Med J* 1994; 330: 1229-1230.
- Valdivia JA, Tamargo I, Pérez M, Lera A, Valdés A. Resistencia a drogas antimicrobianas de cepas de *Haemophilus influenzae* b aisladas de pacientes con síndrome neurológico infeccioso. *Rev Cubana Med Trop* 1995; 45:173-176.
- Hygens F, Van Reusburg A. The prevalence and mechanism of ampicillin resistance in hospital isolates of *Haemophilus influenzae*. *South Africa J Sci* 1992; 88:116-118.
- Shagid NS, O'Brien JF. Resistance to antibiotics at medical centers in different parts of the world. *J Antimicrob Chemother* 1989; 18:243-253.
- Albert MA. Multiresistant *Shigella dysenteriae* type 1. *Lancet* 1989; 2:948-949.
- Ramírez MM, Monté RJ, Bravo L, García B. Estudio de la susceptibilidad de cepas de *Shigella* aisladas de niños con enfermedad diarreica aguda. *Enferm Inf Microbiol* 1996; 16:91-92.
- Ramírez MM, Marrero M, Monté RJ, Maestre JL, Bravo L. Resistencia a la ampicilina mediada por plásmidos R en cepas de *Shigella flexneri*. *Rev Cubana Med Trop* 1994; 46:148-151.
- Cheasty T, Skinner JA, Rowe B, Threafall EJ. Laboratory enteric pathogens. Central Public Laboratory UK. *Microb-Drug-Resist* 1998; 4:57-60.

17. Islam MR, Alam AN, Hussain MS, Mahalanabis D. Effect of antimicrobial (nalidixic acid) therapy in shigellosis and predictive values of outcome variables in patients susceptible or resistant to it. *J Trop Med Hyg* 1995; 98:121–125.
18. Rajukumar K, Sasakawa C, Adler B: A spontaneous 99-Kb Chromosomal deletion results in multi-antibiotics susceptibility and an alternation of contact haemolysis in *Shigella flexneri* 2a. *J Med Microbiol* 1996; 45:64–75.
19. Wain J, Hoa NT, Chinh NT, Vinh H, Everett MJ, Diep TS, et al. Quinolone resistant *Salmonella typhi* in Vietnam: molecular basis of resistance and clinical response to treatment. *Clin Infect Dis* 1997; 25:1404–1410.
20. Hien T, Bethell DB, Tuyet NT, Wain J, Song T, Phi LT. Short course of Ofloxacin for treatment of multidrug resistant typhoid. *Clin Infect Dis* 1995;20:917–923.
21. Valcárcel M, Rodríguez R, Terry H. La enfermedad meningocócica en Cuba. *Cronología de una epidemia, 11 ed.* Ciudad de La Habana; Editorial Ciencias Médicas; 1991: 236–241.
22. Martínez I, Patton AS, Valdés E, Palma S, Llanes R, Sosa J, et al. Estudio longitudinal de la sensibilidad por concentración mínima inhibitoria en cepas de *Neisseria meningitidis*. *Enferm Infecc Microbiol* 1996; 16:74–79.
23. Sosa J, Patton AS, Martínez I. Estudio de plásmidos en cepas de *Neisseria meningitidis* con sensibilidad disminuida a la penicilina. *Acta Cientif SVBE* 1994; 3:15–18.
24. Sáez-Nieto JA, Lujan R, Berrón S, et al. Epidemiology and molecular basis of penicillin-resistance *Neisseria meningitidis* in Spain: a 5 year-history 1985–1989. *Clin Infect Dis* 1992; 14:394–402.
25. Martínez I, Palma S, Alonso R, Valdés E, Llanes R, Sosa J, et al. Detección de cepas de *Neisseria meningitidis* con susceptibilidad intermedia a la penicilina. *Enferm Infecc Microbiol* 1997; 17:23–26.
26. Nissinen A, Järvinen H, Liamatainen O, Tahkola M, Huovinen P. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in Finland, 1976 to 1995. *Sexually Transm Dis* 1997; 24:576–581.
27. Zenieman JM. Gonococcal susceptibility to antimicrobials in Baltimore, 1988–1994. What was the impact of ciprofloxacin as first-line therapy for gonorrhoea? *Sexually Transm Dis* 1996; 23:213–218.
28. Chenia RY, Balakrishna P, Nat R, Floosen AA, Pillay D. Antibiotic susceptibility patterns and plasmid profiles of penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae* strains in Durban, South Africa 1990–1993. *Sexually Transm Dis* 1997; 24:18–22.
29. Knapp JS, Wongba C, Limpakarnjanarat K, Young NL, Parekh MC, Neal SW. Antimicrobial susceptibility of strains of *Neisseria gonorrhoeae* in Bangkok, Thailand: 1994–1995. *Sexually Transm Dis* 1997; 24:142–148.
30. Lewis DA, Ison CA, Forster GE, Goh BT. Tetracycline resistant *Neisseria gonorrhoeae*. Characteristic of patients and isolates at London Genitourinary Medicine Clinic. *Sexually Transm Dis* 1996; 23:378–383.

# RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS EN EL CARIBE

*Parimi Prabhakar,<sup>1</sup> Benny Cherian,<sup>2</sup> William H. Swanston,<sup>3</sup>  
Alfred Brathwaite,<sup>2</sup> Fay Whitebourne<sup>2</sup> y Grupo de Vigilancia  
de la Resistencia Antimicrobiana del Caribe<sup>4</sup>*

---

*La resistencia a los antimicrobianos de los agentes patógenos que causan infecciones nosocomiales y de origen comunitario se encuentra en aumento en el Caribe. El Laboratorio de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (CAARS), programa de vigilancia con base en el laboratorio, se encuentra en una fase piloto, con el fin de medir y analizar los datos de línea de base sobre las modalidades de resistencia de infecciones hospitalarias y de origen comunitario en el Caribe de habla inglesa y holandesa. Se analizaron los datos sobre la resistencia a los antimicrobianos de las bacterias gramnegativas aisladas en seis laboratorios durante un período de seis meses en 1998, y de agentes patógenos causantes de infecciones adquiridas en la comunidad durante el período de 1994 a 1997. Las diferencias entre la tasa global de resistencia de los bacilos aerobios gramnegativos (excepto *Salmonella spp.* y *Shigella spp.*) a ampicilina, gentamicina y trimetoprima-sulfametoxazol no presentaron diferencias significativas al comparar los diversos laboratorios y países. La resistencia a las cefalosporinas de tercera generación es más alta en Trinidad. Se observó multirresistencia de las cepas de *Salmonella typhimurium*, *S. heidelberg* y *S. flexnerii* tipo 2/2a. Las cepas de *S. enteritidis* causantes de infecciones entéricas de origen comunitario presentaron resistencia a ampicilina y gentamicina. Las tasas de neumococos resistentes a la penicilina, *H. influenzae* resistente a cefotaxima y ceftriaxona, gonococos resistentes a ceftriaxona y espectinomina y *Mycobacterium tuberculosis* resistente a rifampicina e isoniazida causantes de infecciones comunitarias son muy bajas en el Caribe. No obstante, el riesgo potencial de introducir cepas resistentes en la región es muy alto. En consecuencia, la vigilancia continua de la resistencia antimicrobiana de los agentes patógenos de origen hospitalario y comunitario es indispensable.*

<sup>1</sup>Centro de Epidemiología del Caribe (OPS/OMS). Correspondencia: Parimi Prabhakar, MD, CAREC, P.O. Box 164, Port of Spain, Trinidad. Correo electrónico: prabhapa@carec.paho.org.

<sup>2</sup>Ministerios de Salud de Trinidad y Tabago, Bahamas y Jamaica.

<sup>3</sup>Complejo de Ciencias Médicas Eric Williams, Universidad de las Indias Occidentales, St. Augustine, Trinidad.

<sup>4</sup>F. Orrett, Complejo de Ciencias Médicas Eric Williams, Trinidad; Nadira Maharaj, Laboratorio Petrotrin, Trinidad; D. Chadee y Z. Khan, Laboratorio de Salud Pública de Trinidad; A. Chong, Laboratorios Biomédicos, Trini-

dad; J. Horner-Bryce y U. Kumar, Laboratorio Nacional de Salud Pública, Jamaica; C. Williams y O. Jackson, Hospital Kingstown, San Vicente; D. Lewis y E. Blades, Hospital Queen Elizabeth, Barbados; P.N. Levett, Winston Scott, Laboratorio Policlínico, Barbados; A. Hanna, Hospital Princess Margaret, Nassau, Bahamas; I. Potter e I. Allen, Hospital Peeble's, Islas Vírgenes (RU); A. Kumar y J. Obanfunwa, Hospital Georgetown, Islas Caimán; T. Martin y H.M. Henry, Hospital Holberton, Antigua; T. Tillee y G. Ebanks, Hospital Princess Margaret, Belice; R. Gijbertha, Laboratorio de Microbiología, Curaçao y S. Hermaliin y H Tjon Kon Fat, Suriname.

## INTRODUCCIÓN

El aumento en el uso de antibióticos ha llevado a una amplia diseminación de genes resistentes entre las poblaciones de bacterias en los países en desarrollo (1, 2). La resistencia a múltiples fármacos también es cada vez más frecuente en las infecciones por *Shigella* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Neisseria gonorrhoeae* adquiridas en la comunidad, y entre los agentes de origen nosocomial, como *Staphylococcus aureus*, enterococos y bacilos gramnegativos. La diseminación mundial de los genes resistentes amenaza la eficacia de los esquemas terapéuticos actualmente en uso para tratar ambos tipos de infecciones, vale decir, las de origen nosocomial y las comunitarias. Las estimaciones del costo de la resistencia antimicrobiana en los hospitales de los Estados Unidos de América van desde un mínimo de US\$ 100 millones, a un máximo de \$30.000 millones al año (3). Si bien los datos sobre la prevalencia de la resistencia a los antibióticos es parcial y se utiliza poco, se observan ciertas tendencias de este fenómeno en algunos países. Con base en esos hallazgos, el Instituto de Medicina de los Estados Unidos ha hecho hincapié en la necesidad de contar con una vigilancia de la tendencia y modalidades de la resistencia antimicrobiana en relación con infecciones de origen nosocomial y comunitario (4).

En el Caribe, los datos sobre resistencia a los antibióticos es escasa. Se han realizado algunos estudios sobre la prevalencia de organismos resistentes a los antimicrobianos en instituciones durante los tres últimos decenios (5-8). En ningún país existían programas de monitoreo que pudieran determinar las tendencias de la resistencia antimicrobiana con el fin de instituir políticas para prevenir y contener la diseminación de agentes patógenos en la comunidad y en el hospital. En este artículo se presenta información sobre la resistencia antimicrobiana de los agentes patógenos causantes de infecciones de importancia tanto en la comunidad como en el ámbito hospitalario en algunos países de la subregión del Caribe.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se ha iniciado el establecimiento de un programa de vigilancia de la resistencia antimicrobiana para detectar la aparición de agentes patógenos resistentes por medio de una red que incluye hospitales y laboratorios de salud pública y privados del Caribe. A todos los laboratorios se les informó sobre los objetivos de la red regional y se les instó a participar en este programa de colaboración. El monitoreo incluye agentes patógenos hospitalarios aislados del torrente sanguíneo y del tracto urinario y de infecciones de heridas, además de agentes patógenos respiratorios (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *M. tuberculosis*), entéricos (*Salmonella* spp. y *Shigella* spp.) y gonococos causantes de infecciones originadas en la comunidad.

Un total de seis laboratorios participantes contribuyeron resultados de la identificación, control de calidad de las pruebas de susceptibilidad y el perfil de todas las bacterias de importancia clínica aisladas entre enero y junio de 1998. Las pruebas de sensibilidad se hicieron por el método de difusión de Kirby-Bauer.

Las pruebas de resistencia a los antimicrobianos se realizaron en 1.653 cepas de *Salmonella* spp. y 162 de *Shigella* spp., agentes causales de infecciones entéricas. El Centro de Epidemiología del Caribe (CAREC) llevó a cabo las pruebas por disco de difusión (Kirby-Bauer), según las normas del Comité Nacional de Estándares de Laboratorios Clínicos (National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS). Las cepas de *S. pneumoniae* (n = 85) y *H. influenzae* (n = 94) aisladas de procesos infecciosos invasivos originados en la comunidad (septicemia, meningitis y neumonía) de tres laboratorios centinela se examinaron con el método de E-test (AB BIODISK, Solna, Suecia).

Asimismo, se sometieron a pruebas de sensibilidad a fármacos antituberculosos 204 aislamientos de *M. tuberculosis* de cinco países. El método utilizado fue de proporción indirecta o método radiométrico (9-11) y las prue-

bas se realizaron en el Laboratorio Colaborador de la Organización Mundial de la Salud para la Investigación Bacteriológica en el Centro de Laboratorio de Control de Enfermedades de Ottawa, Canadá.

Todas las cepas de *Neisseria gonorrhoeae* se sometieron a prueba para determinar la producción de  $\beta$ -lactamasa por el método de cefalosporina cromogénica. Se utilizaron discos de cefinasa (BBL, Cockesville, MD) en todos los laboratorios del Caribe que participan en el Programa de Vigilancia de Resistencia del Gonococo a los Antimicrobianos (GASP). En CAREC se determinaron las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) a penicilina, tetraciclina, ciprofloxacino, ceftriaxona y espectinomicina por medio del método de dilución en agar utilizando medio básico de gonococo (gonococcal medium base) suplementada con Isovitalax al 1%, y duplicación seriada de la dilución de antibiótico. Para los criterios de interpretación de las CIM correspondientes a cada antibiótico se siguieron las recomendaciones del NCCLS.

### Control de calidad

El control de calidad se realizó con cepas de *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 29213, *Staphylococcus aureus* ATCC 25913, *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619, *Haemophilus influenzae* ATCC 49247 y ATCC 49766, *Neisseria gonorrhoeae* ATCC 49226 y WHO III, WHO V y WHO VII, con los criterios de interpretación descritos por el NCCLS.

## RESULTADOS

### Frecuencia de agentes patógenos en laboratorios participantes

Durante los seis meses de duración del estudio (enero a junio de 1998) 6 laboratorios de cuatro países (4 públicos y 2 privados) proporcionaron a CAREC datos sobre 2.099 aislamientos de agentes patógenos bacterianos y los resultados de las pruebas de susceptibi-

lidad a los antibióticos correspondientes. La localización más frecuente de los aislamientos fue orina, seguida de infección de herida, sangre y otras. Los agentes patógenos gramnegativos (no fastidiosos) predominantes en los laboratorios participantes durante el período y el número y proporción de cada uno fueron: *Escherichia coli*, 718 (34,2%); *Klebsiella* spp., 472 (22,5%); *Pseudomonas* spp., 281 (13,4%); *Enterobacter* spp., 267 (12,7%); *Proteus* spp., 245 (11,5%); otros, 116 (5,5%).

### AGENTES PATÓGENOS GRAMNEGATIVOS

En el Cuadro 1 se presentan los resultados de las pruebas de susceptibilidad a 13 fármacos antimicrobianos de aislamientos de agentes patógenos gramnegativos y los porcentajes de resistencia observados en el Caribe. En este estudio, la tasa de resistencia a la ampicilina varió de 51% en Barbados a 85% en las Bahamas. Llama la atención que la tasa de resistencia a amoxicilina-clavulanato fue más alta en Gran Bahamas (59%) que en otros laboratorios (23% a 32%) del Caribe. En este estudio, las tasas de resistencia a piperacilina fueron de 27% a 33%. Por su parte, las tasas de resistencia a los aminoglucósidos encontradas en los laboratorios de los hospitales (8%–11%) fueron más altas que las de los aislamientos examinados en dos laboratorios privados (3%–8%).

La tasa total de resistencia a cefalosporinas de tercera generación (9%) se observó entre agentes patógenos aislados en un laboratorio de un hospital de nivel terciario en Trinidad. Las tasas de resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol variaron entre 27% en las Islas Vírgenes Británicas y 47% en Barbados. En cuanto a las quinolonas, la resistencia fue más alta en las Islas Vírgenes Británicas (32%) que en el resto de los países que participaron en este estudio.

En el Cuadro 2 se presentan las tasas de resistencia de las cepas de *E. coli* y *Klebsiella* spp. aisladas en los laboratorios participantes de este

**CUADRO 1. Resistencia a los antimicrobianos (%) de bacilos anaerobios gramnegativos facultativos en el Caribe, por laboratorio y fármaco, 1998**

Clase de antimicrobiano y fármaco	Porcentaje de resistencia — Laboratorio					
	TT-03	TT-06	TT-07	BV-01	BH-02	BR-01
<b>Penicilinas e inhibidores β-lactámicos</b>						
• Ampicilina (N resistente/total)	74 (969/1306)	72 (55/76)	63 (25/40)	71 (51/66)	85 (297/351)	51 (27/53)
• Amoxicilina-clavulanato (N resistente/total)	24 (314/1294)	32 (33/71)	23 (9/40)	NP	59 (135/332)	NP
• Piperacilina (N resistente/total)	27 (277/1010)	– (0/7)	NP	29 (11/38)	33 (5115)	NP
<b>Cefalosporinas:</b>						
• Cefazolina/cefalotina (N resistente/total)	45 (346/765)	NP	67 (9/28)	50 (33/66)	64 (101/284)	49 (28/66)
• Cefuroxima (N resistente/total)	17 (182/1056)	19 (9/47)	8 (2/24)	21 (14/66)	43 (46/105)	NP
• Cefoxitina (N resistente/total)	19 (30/160)	NP	NP	NP	NP	NP
• Cefotaxima/ceftriaxona/ ceftazidima (N resistente/total)	9 (134/1432)	16 (7/44)	NP	NP	NP	NP
<b>Aminoglucósidos</b>						
• Gentamicina (N resistente/total)	10 (133/1353)	8 (5/66)	3 (1/32)	7 (6/86)	11 (42/386)	10 (11/151)
• Ácido nalidíxico (N resistente/total)	NP	38 (5/33)	25 (10/40)	NP	NP	NP
<b>Quinolonas</b>						
• Norfloxacinó (N resistente/total)	NP	7 (2/28)	8 (3/40)	25 (22/88)	9 (23/261)	NP
• Ciprofloxacino/ ofloxacino (N resistente/total)	7 (54/774)	7 (2/27)	8	47 (18/38)	NP	NP
<b>Otros</b>						
• Furadantina (N resistente/total)	22 (103/461)	38 (5/13)	35 (14/40)	28 (15/53)	NP	NP
• Trimetoprima-sulfametoxazol (N resistente/total)	29 (373/1265)	29 (20/68)	29 (9/31)	27 (18/66)	37 (143/386)	47 (36/76)

NP: No probado.

– = cero.

programa. Los aislamientos más frecuentes correspondieron a *E. coli*, cepas que presentaron una tasa de resistencia de 6% a quinolonas (ofloxacino) y aminoglucósidos. La resistencia a cefalosporinas de tercera generación entre las cepas de *E. coli* fue de 2% en Trinidad. Las tasas de resistencia a cefalosporinas de tercera generación fueron de 19% para los aislamientos de *Enterobacter* spp., seguidos por *Klebsiella* sp. (10%), *Pseudomonas* (10%) y *Proteus* spp. (4%). Entre 12% y 16% de las cepas de *Pseudomonas* sp. presentaron resistencia a tobramicina y gentamicina. En cuanto a los fármacos

piperacilina y ofloxacino, la resistencia fue de 9% y 8%, respectivamente.

### ***Salmonella no typhi***

Se realizaron pruebas de resistencia antimicrobiana de 1.653 cepas de *Salmonella* con una variedad de antibióticos (Cuadro 3). La prevalencia global de resistencia a la ampicilina fue de 18,3%, seguida de resistencia a cloranfenicol (15%), amoxicilina-clavulanato (12,6%), trimetoprima-sulfametoxazol (8,1%) y gentamicina (2,1%). Las cepas de *S. typhi*

**CUADRO 2. Resistencia a los antibióticos (%) de *Escherichia coli* y *Klebsiella* sp., Caribe, 1998**

Clase de antimicrobiano y fármaco	Resistencia (%)	
	<i>Escherichia coli</i> (n = 718)	<i>Klebsiella</i> sp. (n = 472)
<b>Penicilinas e inhibidores β-lactámicos</b>		
• Ampicilina	59 (424/718)	98 (464/472)
• Amoxicilina-clavulanato	14 (78/577)	31 (126/403)
• Piperacilina	36 (171/479)	29 (109/379)
<b>Cefalosporinas</b>		
• Cefazolina/cefalotina	46 (311/682)	33 (147/453)
• Cefuroxima/cefotina	5 (26/558)	9 (37/420)
• Cefotaxima/ceftriaxona/ ceftazidima	4 (18/479)	10 (36/379)
<b>Aminoglucósidos</b>		
• Gentamicin	5 (38/677)	6 (30/470)
• Tobramicina	5 (26/479)	7 (25/379)
• Ácido nalidíxico	NP	NP
<b>Quinolonas</b>		
• Norfloxacin	12 (3/25)	11 (3/27)
• Ciprofloxacino/oflaxacino	6 (31/498)	2 (10/420)
<b>Otros</b>		
• Furadantina	21 (108/522)	25 (102/407)
• Trimetoprima-sulfametoxazol	33 (236/718)	25 (117/471)

NP: No probado.

*murium* causaron gran parte del aumento de la resistencia a los antibióticos observada en el Caribe durante el período del estudio. De esas cepas, 49% fueron multirresistentes (a más de dos antibióticos). El segundo serotipo

en cuanto a frecuencia fue *S. heidelberg*, que presentó una resistencia de 15,7% a ampicilina, 11,4% a cloranfenicol, 10% a amoxicilina-clavulanato y 10% a gentamicina. La resistencia de *S. javiana* y *S. agona* fue de 1,6% a 5,8%

**CUADRO 3. Resistencia a los antimicrobianos (%) entre aislamientos de *Salmonella*, Caribe, 1994–1997**

Clase de antimicrobiano y fármaco	<i>Salmonella</i>					<i>Salmonella</i> spp. (n = 591)	Total (n = 1.653)
	<i>typhimurium</i> (n = 528)	<i>enteritidis</i> (n = 350)	<i>heidelberg</i> (n = 70)	<i>javiana</i> (n = 62)	<i>agona</i> (n = 52)		
<b>Penicilinas e inhibidores β-lactámicos</b>							
• Ampicilina	49,4	2,3	15,7	1,6	3,8	3,4	18,3
• Amoxicilina-clavulanato	35,2	1,1	10	–	3,8	2,2	12,6
<b>Cefalosporinas</b>							
• Cefazolina	0,1	0,6	1,4	–	1,9	0,2	0,3
• Cefotaxima	–	–	–	–	–	0	0
<b>Aminoglucósidos</b>							
• Gentamicina	1,3	0,9	10	1,6	5,8	3,0	2,1
<b>Quinolonas</b>							
• Norfloxacin	–	–	–	–	–	–	–
• Ciprofloxacino	–	–	–	–	–	–	–
<b>Otros</b>							
• Cloranfenicol	47	–	11,4	–	–	0,7	15,0
• Trimetoprima-sulfametoxazol	23,1	0,9	–	5,8	–	1,2	8,1

– = cero.

en relación con ampicilina, gentamicina y trimetoprima-sulfametoxazol. La resistencia fue muy baja entre las cepas de *S. enteritidis* (de 0,6% a 2,3%).

El Cuadro 4 muestra las tasas de resistencia de diversos fagotipos (PT) de *Salmonella*. En este estudio, los aislamientos de *S. typhimurium* PT 104b presentaron la mayor resistencia. De 128 cepas de *S. typhimurium* (PT104 b) examinadas, 95% fueron resistentes a la ampicilina y al cloranfenicol; 90% a amoxicilina-clavulanato y 49% a trimetoprima-sulfametoxazol, en comparación con 2% a 3% de resistencia en el fagotipo PT 49 y 0% en el PT 135. No se observó resistencia entre los fagotipos 4 y 1.

### *Shigella* spp.

En relación con *Shigella* spp., se hicieron pruebas de resistencia a varios antimicrobianos de uso común con 162 cepas. De ellas, 83% de las cepas de *Sh. flexneri* fueron resistentes a trimetoprima-sulfametoxazol, seguida de resistencia a ampicilina (78,5%), cloranfenicol (55,5%) y amoxicilina-clavulanato (54%). To-

das las cepas fueron susceptibles a las quinolonas y a la gentamicina.

### *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*

Se hicieron pruebas de sensibilidad con 86 cepas de *S. pneumoniae*, de las cuales 1 fue resistente a penicilina, cefaclor, amoxicilina-clavulanato y eritromicina. Sin embargo, 7% de los aislamientos de *S. pneumoniae* presentaron resistencia intermedia (0,2 a 1 µg/mL) a penicilina. Todos los aislamientos fueron sensibles a trimetoprima-sulfametoxazol y ceftriaxona.

De las cepas de *H. influenzae*, 18% fueron β-lactamasa positivas en Trinidad. La resistencia observada fue de 20% a ampicilina, 4% a cloranfenicol y 7,4% a trimetoprima-sulfametoxazol. Se encontró una tasa de 5% de cepas de *H. influenzae* productoras de β-lactamasa en San Vicente, al igual que 5% de resistencia a ampicilina y cloranfenicol. Todos los aislamientos fueron sensibles a cefuroxima y ceftriaxona. De los 203 aislamientos de *M. tuberculosis* a los cuales se hizo

**CUADRO 4. Fagotipos y resistencia antimicrobiana de cepas de *Salmonella* spp. aisladas entre 1994 y 1997, algunos países del Caribe**

Clase de antimicrobiano y fármaco	ST PT 104 b (n = 128)	ST PT 49 (n = 44)	ST PT 135 (n = 14)	SE PT 8 (n = 17)	SE PT4 (n = 19)	SE PT 1 (n = 5)
Penicilinas e inhibidores β-lactámicos						
• Ampicilina	122 (95%)	1 (2,3%)	-	-	-	-
• Amoxicilina-clavulanato	115 (90%)	1 (2,3%)	-	-	-	-
Cefalosporinas						
• Cefazolina	-	-	-	-	-	-
• Cefotaxima	-	-	-	-	-	-
Aminoglucósidos:						
• Gentamicina	-	-	-	2 (11,8%)	-	-
Quinolonas						
• Norfloxacino	-	-	-	-	-	-
• Ciprofloxacino	-	-	-	-	-	-
Otros						
• Cloranfenicol	122 (95%)	2 (4,6%)	-	-	-	-
• Trimetoprima-sulfametoxazol	63 (49%)	1 (2,3%)	-	-	-	-

- = cero.

el perfil de resistencia, 3 fueron resistentes a isoniazida y rifampicina. La tasa global de resistencia para cualquier antibiótico fue de 9,8% (Cuadro 5).

### *Neisseria gonorrhoeae*

De los 1.994 aislamientos de *N. gonorrhoeae* estudiados, la tasa de cepas productoras de penicilinas (PPNG) fue desde 4% en Trinidad a 72% en las Bahamas, Guyana y Suriname. Las tasas más bajas correspondieron a Santa Lucía (5% a 6%) y Antigua (12%). Entre 1994 y 1997 las tasas de PPNG se redujeron en Suriname de 72% a 50%, San Vicente de 38% a 10%, las Islas Caimán de 56% a 23%, Barbados de 37% a 14% y Belice (de 63% a 53%).

En Guyana, 57% de las cepas de *N. gonorrhoeae* se clasificaron como PP/TRNG (Productoras de penicilinas y con resistencia a la tetraciclina mediada por plásmidos), 15% fueron solo PPNG, y 20% presentaron resistencia a la tetraciclina mediada por cromosomas (CMTR). La carga de resistencia total de *N. gonorrhoeae* (penicilina y tetraciclina) fue de 91% en Guyana, en comparación con 37%

(22% CMTR y 9% TRNG) en San Vicente y 43% (34% CMTR y 9% TRNG) en Trinidad. Todos los aislamientos fueron susceptibles a ceftriaxona (CIM<sub>90</sub> 0,004 µg/mL), ciprofloxacino (CIM<sub>90</sub> 0,01 µg/mL) y espectinomina (CIM<sub>90</sub> 32 µg/mL). Algunas cepas esporádicas presentaron sensibilidad reducida a ciprofloxacino (>0,0125 µg/mL) y ceftriaxona en Guyana, San Vicente, Suriname y Trinidad. La CIM<sub>50</sub> y la CIM<sub>90</sub> a ciprofloxacino y ceftriaxona eran el doble o cuádruple entre las cepas PPNG, CMRNG, CMTR y TRNG, en comparación con los aislamientos susceptibles originados en Guyana y Trinidad.

## DISCUSIÓN

No cabe duda de que es necesario contar con un sistema eficaz para la vigilancia de las tendencias de la resistencia antimicrobiana de los agentes patógenos causantes de infecciones hospitalarias y comunitarias en el Caribe. La información sobre las modalidades de la resistencia que proporcionan los programas de vigilancia es indispensable para elaborar mo-

**CUADRO 5. Patrones de resistencia antimicrobiana de agentes patógenos respiratorios de infecciones adquiridas en la comunidad, ciertos países del Caribe, 1994-1997**

Antibiótico	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (n = 203)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> * (n = 86)	<i>Haemophilus influenzae</i> (n = 74)
Todos los antibióticos	20 (9,8%)	NA	NA
Isoniazida	4 (2%)	NA	NA
Rifampicina	2 (1%)	NA	NA
Estreptomina	10 (4,7%)	NA	NA
Isoniazida más rifampicina	3 (1,5%)	NA	NA
Penicilina G	NA	1%*	NA
Ampicilina	NA	NA	23,5
Amoxicilina-clavulanato	NA	1%	-
Cefaclor	NA	1%	-
Ceftriaxona	NA	NA	-
Cloranfenicol	NA	NA	3,4
Trimetoprima-sulfametoxazol	NA	-	7,6
Eritromicina	NA	1%	NA
β-lactamasa	NA	NA	23,5

NA = No se aplica.

- = cero.

\* 7% de las cepas de *Streptococcus pneumoniae* presentaron resistencia intermedia a penicilina.

delos empíricos de tratamiento de las infecciones graves y formular políticas para el control de los microorganismos resistentes. En los Estados Unidos, el sistema Nacional de Vigilancia de las Infecciones Nosocomiales (NNIS) (12) y los proyectos de Vigilancia y Control de los Agentes Patógenos de Importancia Epidemiológica (SCOPE) (13) y Epidemiología de la Resistencia Antimicrobiana en Cuidados Intensivos (ICARE) (14) han proporcionado datos sobre la resistencia antimicrobiana de agentes infecciosos del medio hospitalario. En el Caribe no existen programas similares. Como pilar para el perfeccionamiento de los programas nacionales de control de las enfermedades de transmisión sexual, se inició un programa de vigilancia con base en el laboratorio con el fin de llevar a cabo el monitoreo de las tendencias de la resistencia del gonococo y la detección de nuevos tipos de resistencia en el Caribe. Dicho sistema está vinculado al Programa de Vigilancia de la Resistencia del Gonococo (GASP) que cuenta con el apoyo de la OPS/OMS. Como parte del Proyecto de Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana en el Caribe, que tiene su base en el laboratorio, en 1998 se llevó a cabo un estudio piloto en cuatro países para establecer la línea de base de las tasas de resistencia de agentes patógenos bacterianos comunes. Este estudio se llevó a cabo por medio de la aplicación de protocolos estandarizados, con control de calidad y la notificación de los resultados de las pruebas de resistencia a los antibióticos, que son los que aquí se informan con el fin de subrayar la necesidad de contar con un programa permanente de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos.

Durante las tres décadas más recientes, en el Caribe se han llevado a cabo varios estudios institucionales para determinar la línea de base de la tasa de resistencia a los antimicrobianos de algunos agentes bacterianos comunes (5–8, 15). Los datos sobre la resistencia a ampicilina, trimetoprima-sulfametoxazol, cefalosporinas de primera generación y gentamicina entre agentes patógenos aislados entre 1975 y 1992 en diversos países ya han

sido publicados (5, 7, 16). French et al. (5) notificaron en 1975 una tasa de multifarmacoresistencia de 44% en bacilos gramnegativos estudiados en el Hospital Universitario de las Indias Occidentales en Jamaica. Asimismo, en 1992 se encontraron tasas de resistencia a múltiples antibióticos de 55%, 51% y 43% en laboratorios de hospitales públicos de Jamaica, Trinidad y Barbados, respectivamente.

En 1992, de 544 aislamientos de bacterias gramnegativas, en menos de 1% se encontró resistencia a cefalosporinas de tercera generación en tres islas del Caribe, incluida Barbados (6). Bodonaik et al. (17) informaron una tasa global de 18% de resistencia a cefalosporinas de tercera generación en el Hospital Universitario de las Indias Occidentales en Jamaica. En el mismo estudio, se observaron tasas más altas de resistencia entre las cepas de *Enterobacter* spp. (20%) y *Acinetobacter* spp. (28%). Se observaron tasas similares en un hospital de atención terciaria en Trinidad en 1998. Levett et al. (18) informaron en 1993 de algunos aislamientos de bacilos gramnegativos resistentes a cefalosporinas de tercera generación. No obstante, no se han realizado estudios de prevalencia de bacilos gramnegativos productores de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) en Barbados. En el estudio de Trinidad la prevalencia de la resistencia a cefalosporinas de tercera generación fue de 9% en un hospital general a 18% entre aislamientos de agentes patógenos de un laboratorio privado. No hay datos publicados sobre la prevalencia de BLEE en otros países del Caribe.

Entre 1980 y 1995, se informó de una serie de brotes de *Salmonella* spp. multirresistente y de patrones de resistencia antimicrobiana en cepas de *Salmonella* spp. (no tifoidea) y *Shigella* spp. en el Caribe (19–23). La resistencia antimicrobiana de los agentes patógenos entéricos está aumentando en los Estados Unidos (24). Se mostró que los factores de riesgo relacionados con el aumento de la resistencia de las cepas de *Salmonella* spp. eran el uso de antibióticos un mes antes de la infección y la edad del paciente (menos de 1 año) (24). En

este estudio, la resistencia a ampicilina, cloranfenicol y trimetoprima-sulfametoxazol fue alta entre las cepas de *S. typhimurium*, seguida de *S. heidelberg* y *S. agona*. La aparición de multifarmacoresistencia en las cepas de *S. typhimurium* PT104 b causa preocupación en el Caribe (Cuadro 4). Aparentemente, los genes que confieren resistencia se están transfiriendo a otras especies no tifoideas de *Salmonella*, principalmente, *S. heidelberg* y *S. agona*. La tasa de resistencia de las cepas de *S. enteritidis* es baja si se compara con las otras especies de *Salmonella* observadas en nuestro estudio. Llama la atención que la resistencia de las cepas de *S. flexneri* serotipo 2/2a fue común en este estudio. Esta cepa fue causante de dos brotes (Suriname y Barbados) en el Caribe. También se ha informado de la aparición de cepas multirresistentes de *Sh. flexneri* en otros países del Caribe y parece ser que esta cepa está diseminándose a varias islas de dicha región.

Es sorprendente el bajo grado de resistencia observado entre las cepas de *H. influenzae* y *S. pneumoniae* que han causado infecciones graves adquiridas en la comunidad. Si bien la tasa de cepas de *H. influenzae* productoras de penicilinas (5%–20%) es similar a la de los Estados Unidos, la prevalencia de la resistencia a cloranfenicol y a trimetoprima-sulfametoxazol fue muy baja en el presente estudio y no se encontró resistencia a cefalosporinas de segunda o tercera generación. Se encontró que solo 1% de los aislamientos de *S. pneumoniae* eran resistentes a penicilina y eritromicina. Las cepas resistentes de este último microorganismo todavía no son frecuentes en el Caribe, a pesar de que se han publicado dos informes en años recientes (25, 26). La importación de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina por personas de otros países de América, Europa y otros justifica la vigilancia permanente en algunas islas clave. La tasa mundial de resistencia de la tuberculosis ha sido recientemente descrita por Cohn et al. (27). A pesar de que la tasa de tuberculosis polifarmacoresistente es alta en las Américas, la prevalencia de la resistencia en nues-

tro estudio fue de solo 9,4%. La resistencia a isoniazida y rifampicina fue de 1,5% (3/203) de los aislamientos de *M. tuberculosis*. No obstante, solo se sometió a pruebas de sensibilidad a una fracción de las cepas de la serie. Por lo tanto, habrá que interpretar estos datos con cautela. Existe en los países miembros de CAREC la posibilidad de que haya casos de tuberculosis causados por cepas de *M. tuberculosis* con resistencia primaria y adquirida. En consecuencia, hay una necesidad inmediata de llevar a cabo estudios más completos para determinar la verdadera prevalencia de las cepas resistentes de *M. tuberculosis* en el Caribe.

Debido a que en el Caribe y otras partes del mundo se ha mantenido alta la prevalencia de la resistencia mediada por plásmidos de las cepas de *N. gonorrhoeae* a penicilina y tetraciclina, no es posible usar dichos antibióticos para el tratamiento de las infecciones gonocócicas (28–31). No obstante, las cepas de *N. gonorrhoeae* siguen siendo susceptibles a ceftriaxona, espectinomicina y fluoroquinolonas, fármacos que han resultado eficaces para el tratamiento de esa infección en el Caribe. Solo se han identificado unas pocas cepas con sensibilidad intermedia a ceftriaxona y quinolonas en los países de esta región. Será necesario continuar con la vigilancia de la resistencia del gonococo con el fin de proteger la eficacia de estos medicamentos.

En resumen, se ha establecido la línea de base de la información de la resistencia antimicrobiana de algunos agentes patógenos determinados en el Caribe. La vigilancia nacional y regional continua de los agentes patógenos emergentes y sus mecanismos de resistencia reforzarán los esfuerzos en marcha para contener la dispersión de los microorganismos resistentes en la región.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la asistencia técnica de las señoras Lisa Barrow-Boisson, Michelle Nurse Lucas y Denise Clarke de CAREC, y de los

tecnólogos de los laboratorios participantes. También agradecemos a los doctores B. Rowe, Enteric Laboratory, Colindale, Reino Unido, A. Lazlo, Centro de Laboratorio de Control de Enfermedades, Ottawa, Canada, y Jo-Anne Dillon, Universidad de Ottawa, por los servicios de referencia. A Glaxo-Wellcome Caribbean, Pfizer Pharmaceuticals y SmithKline Beecham por el financiamiento otorgado a cada estudio.

## REFERENCIAS

- O'Brien TF y the members of Task Force 2. Resistance of Bacteria to Antibiotic Agents: Report of Task Force 2. *Rev Infect Dis* 1987;9(suppl 3):S244-260.
- The global epidemic nature of antimicrobial resistance and the need to monitor and manage it locally. *Clin Infect Dis* 1997;24(suppl 1):S2-S8.
- Shales D, Levy S, Archer G. Antimicrobial resistance: new directions. *ASM News* 1991; 57(9):455-458.
- Institute of Medicine. Emerging infections: microbial threats to health in the United States. En: Lederberg, Shope, Oaks, eds. Washington, DC: National Academy Press; 1992.
- French GL, King SD, Ramachander N. Antimicrobial resistance in organisms isolated at the University of the West Indies during 1975. *West Ind Med J* 1976;25(4): 226-234.
- Walrond ER, Mosley HSL, Bishop S, Fields PE. Antibiotic sensitivities — A study of pathogenic organisms cultured at the Queen Elizabeth Hospital in Barbados. *West Ind Med J* 1980;29(4):294.
- MacFarlane DE. Antibigrams of gram-negative bacteria recovered from clinical specimens at the University of the West Indies. *West Ind Med J* 1984;33(3):180-184
- Prabhakar P, Ali C, Swanston WH, White H, Whitebourne F. Antibiotic resistance patterns of gramnegative aerobic bacilli: A Caribbean collaborative study. *West Ind Med J* 1992;41(suppl):53.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Approved standards. M2-A5 and M7-A4 (ISSBN# 1-56238-309-4). Standard methods for dilution antimicrobial tests with bacteria that grow aerobically, 4<sup>th</sup> ed. Wayne, PA: National Committee for Clinical laboratory Standards; 1997.
- Canetti G, Froman S, Grosset J, et al. Mycobacteria: laboratory methods for testing drug sensitivity and resistance. *Bull World Health Organ* 1994;72:603-610.
- Roberts GD, Goodman NL, Heifets L, et al. Evaluation of the BACTEC radiometric method for recovery of mycobacteria and drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* from acid fast smear positive specimens. *J Clin Microbiol* 1983;18:689-696.
- Jarvis WR, Marton WJ. Predominant pathogens in hospital infections. *J Antimicrob Chemother* 1992;29 (suppl A):19-24.
- Voelker R. New group tracks hospital's drug-resistant bugs. *JAMA* 1996;275:177-178.
- Archibald LI, Phillips D, Monnet JE, McGowan J, Tenover F, Gayes R. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States; increasing importance of the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1997;24:211-215
- Martin TC, Hodge N, Anthony F, Casino-Colon AE. A comparison of antibiotic resistance patterns of aerobic bacilli from St. John's, Antigua and Rochester, New York. *West Ind Med J* 1998;47 (suppl 2):35.
- Bodonaik NC, Sue H, Richard W, Chen WN. Aminoglycosides resistance in clinical isolates of gram-negative bacilli at the University of the West Indies. *West Ind Med J* 1983;32(3):130-139.
- Bodonaik NC, Sue H, Richard W, Chen WN. Evaluation of antibacterial activity of cefotaxime after eight years of its usage at the University of the West Indies. *West Ind Med J* 1993;42 (suppl):29-30.
- Levett PN, MacGowan AP. Resistance to third generation cephalosporins in Barbados. *West Ind Med J* 1992;41 (suppl):53.
- French GL, King SD, St. Louis P. Salmonella serotypes, phage types, and antimicrobial resistance at the University of the West Indies, Jamaica. *J Hyg Camb* 1977;79:5-16.
- Bodonaik NC, Chen WN. Serogroup and frequency of drug sensitivity of *Shigella* strains encountered at the University Hospital of the West Indies. *West Ind Med J* 1986; 35(3):194-196.
- French GL, Lowry MF. An outbreak of *Salmonella heidelberg* infection in Jamaica. *West Ind Med J* 1979;28:40-44.
- Doug Deen RMA, West M, Bassett DC. A new antibiotic resistant strain of *salmonella typhimurium* isolated from cases of gastroenteritis at Port of Spain General Hospital. *West Ind Med J* 1980; 29(4):292.
- Macfarlane DE. Multi-resistant *Salmonella ohio* infections at the University Hospital of the West Indies. *J Tropical Medicine and Hygiene* 1986;89:67-70.
- Lisa AL, Phur ND, Maloney K, Bean NH, Tauxe RV. Increase in antimicrobial resistant *Salmonella* in the United States, 1989-90. *J Infect Dis* 1994;170:128-134
- Wierrenga KJJ, Moosdeen F, Thomas S, Sergeant GR. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a Jamaican patient with homozygous sickle-cell disease. *West Ind Med J* 1996;45(3):95-96.
- Levett PN, Massay RJ. Penicillin resistant *streptococcus pneumoniae* isolated in Barbados. *J Infect* 1997;35(2): 197-198.
- Drug-Resistant Tuberculosis: Review of the worldwide situation and the WHO/IUATLD Global Sur-

- veillance Project. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Clin Infect Dis* 1997; 24(suppl 1):121-130. Review.
28. Swanston WH, Ali C, Mahabir BS, Prabhakar P, Basraj B, George J. Antibiotic susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* in Trinidad and Tobago. *West Ind Med J* 1997;46(4):107-110.
29. Prabhakar P, Dillon JR, The Caribbean Gonococci Antimicrobial Surveillance Program (GASP) Network. High Burden of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the Caribbean, 1994-96: Implication for the National STD Prevention and Control Program. *West Ind Med J* 1998; 47(suppl 2)45-46
30. Ison CA. Antimicrobial agents and gonorrhoeae: therapeutic choice, resistance and susceptibility testing. *Genitourin Med* 1996; 72:253-257.
31. Lind I. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Clin Infect Dis* 1997;24(suppl 1): 93-97.

# TENDENCIAS DE LA SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE CEPAS AISLADAS EN UN HOSPITAL DE ALTA COMPLEJIDAD EN CHILE, 1991 A 1998

Patricio Nercelles,<sup>1</sup> Ema Gaete,<sup>2</sup> María Eugenia Gil<sup>2</sup>  
y Gerardo Peralta<sup>2</sup>

---

*Dado que la información local sobre la resistencia ayuda a tomar mejores decisiones clínicas y a apoyar las políticas de utilización de fármacos antimicrobianos, el objetivo de este estudio fue conocer las tendencias de la resistencia a los antimicrobianos de las principales bacterias aisladas en el Hospital Carlos Van Buren de la ciudad de Valparaíso, Chile. Se analizaron los datos de susceptibilidad a los antimicrobianos de todas las bacterias aisladas en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Van Buren durante el período 1991-1998.*

*Se observaron aumentos significativos en la resistencia a los antimicrobianos, especialmente en los bacilos gramnegativos, por lo que ha disminuido la utilidad de muchos de estos agentes terapéuticos.*

## INTRODUCCIÓN

Desde la incorporación de los fármacos antimicrobianos como herramienta terapéutica, se ha observado que ciertos microorganismos presentan resistencia natural a los antibióticos, o bien la adquieren por diversos mecanismos genéticos. En el hospital y la comunidad se ha encontrado asociación entre el aumento de la resistencia a los antimicrobianos y el aumento del uso de esos productos.

Este fenómeno se ha acelerado en los hospitales, en gran medida, por la mayor diseminación de las cepas resistentes en esas instituciones causadas por malas prácticas de prevención de infecciones y por la utilización intensiva de antimicrobianos como consecuencia de la falta de políticas efectivas de racionalización de su uso o de la ineficacia de dichas políticas, cuando existen.

Con alguna frecuencia se aíslan bacterias multirresistentes para las cuales no existen antimicrobianos eficaces en el medio hospitalario. Aún cuando lo anterior no se ha traducido en un aumento demostrado de la mortalidad (1-3), este hecho produce inquietud entre los médicos clínicos respecto al tra-

<sup>1</sup>Unidad de Epidemiología Hospitalaria, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso, Chile. Correo electrónico: [pnercell@ssvsa.cl](mailto:pnercell@ssvsa.cl)

<sup>2</sup>Laboratorio de Microbiología, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso, Chile.

tamiento de infecciones de cierta gravedad. Por lo demás, el impacto claro de la resistencia se ha observado más en los costos de la atención de la salud, ya que la necesidad de tratar infecciones por bacterias resistentes a ciertos antibióticos ha estimulado el uso empírico de medicamentos de última generación, cuyo costo es incluso 20 o más veces que el de los tradicionales (Eliana Rojas, comunicación personal). Por estas razones, la vigilancia epidemiológica de la resistencia a los antimicrobianos se transforma en una herramienta útil, tanto para guiar la atención clínica de los pacientes, como para adoptar y fortalecer las políticas de utilización de fármacos antimicrobianos.

## MATERIALES Y MÉTODO

El Hospital Carlos Van Buren se encuentra ubicado en la ciudad de Valparaíso en Chile. Es un hospital público de nivel terciario con 650 camas y alrededor a 30.000 ingresos anuales. Otorga atención a pacientes críticos adultos, pediátricos y neonatales. La identificación bacteriana se realizó en el Laboratorio de Microbiología del hospital con técnicas microbiológicas estándares; los antibiogramas se realizaron según la técnica de Kirby-Bauer, siguiendo las recomendaciones del Comité Nacional de Estándares para los Laboratorios Clínicos (National Committee for Laboratory Standards, NCCLS) (4). Se efectúan periódicamente controles de calidad internos y externos, a cargo del Instituto de Salud Pública de Chile. Los resultados de susceptibilidad se informan de acuerdo con la lectura de halos incluida en el programa WHONET (5).

Se seleccionaron para la vigilancia epidemiológica las bacterias que se aíslan más frecuentemente en el Hospital Carlos Van Buren, y de las cuales se contaba con un mínimo de 40 cepas al año. Esta información se obtuvo de la base de datos del Laboratorio de Microbiología y corresponde al porcentaje de susceptibilidad a los antimicrobianos de las bacterias aisladas de pacientes del hospital (una

cepa por paciente) entre 1991 y 1998. Para determinar las diferencias entre las proporciones de susceptibilidad observadas entre los años 1991 y 1998 se aplicó la prueba de  $\chi^2$ .

## RESULTADOS

Durante el período analizado se obtuvo la información sobre susceptibilidad a los antimicrobianos de 30.191 aislamientos de bacterias del hospital, que provienen en su mayoría de muestras de orina, herida quirúrgica, bronquios y sangre. Las bacterias que se aislaron con mayor frecuencia fueron *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, estafilococo coagulasa negativo, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter baumannii* y *Enterobacter* sp. (Cuadro 1).

Durante 1998, las cepas de la especie *Acinetobacter baumannii* presentaron una sensibilidad de 97% a imipenem; la mitad de las cepas fueron sensibles a ampicilina/sulbactam y menos de 40% al resto de los antibióticos evaluados. La sensibilidad de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* a imipenem fue de 95%, y de 91% a ceftazidima. En relación con el resto de los fármacos la sensibilidad fue inferior a 20%. Los aislamientos de la especie *Klebsiella pneumoniae* presentaron sensibilidad de más de 90% a imipenem, pero frente al resto de fármacos antimicrobianos, fue de menos de 65%. Las cepas de *Escherichia coli* fue-

**CUADRO 1. Frecuencia de las bacterias aisladas, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso, Chile, 1998**

Especie bacteriana	Número de cepas	Porcentaje
<i>Escherichia coli</i>	1.801	43,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	580	14,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	347	8,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	333	8,0
Estafilococo coagulasa negativa	229	5,5
<i>Proteus mirabilis</i>	202	4,9
<i>Acinetobacter baumannii</i>	136	3,3
<i>Enterobacter</i> sp.	119	2,9
<i>Enterococcus</i> sp.	24	0,6
Otros	371	8,9
Total	4.142	100

ron sensibles en su totalidad a imipenem y en 90% a la mayoría de los antimicrobianos de uso corriente en el medio hospitalario. La sensibilidad de los aislamientos de *Proteus mirabilis* fue 99% con respecto a imipenem y de más de 70% frente a cefotaxima y amikacina. No se encontró resistencia a imipenem entre las cepas de *Enterobacter cloacae* y la sensibilidad de este agente infeccioso al resto de los antimicrobianos fue de 80% (Cuadro 2). Todas las cepas de *Staphylococcus aureus* fueron susceptibles a vancomicina y su sensibilidad a oxacilina fue de 68%. Los aislamientos de estafilococos coagulasa negativos presentaron sensibilidad similar a oxacilina (60%). Las cepas del género *Enterococcus* sp., de muy baja frecuencia de aislamiento en nuestro medio, fueron sensibles a ampicilina en 90% y en 100% a vancomicina. (Cuadro 3).

Los cambios en la susceptibilidad de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, estafilococo coagulasa negativo, *Proteus mirabilis*, *Acineto-*

*bacter baumannii* y *Enterobacter* sp. para los años 1991 y 1998 se presentan en el Cuadro 4, en el cual se observa que se redujo significativamente la sensibilidad de las cepas de *A. baumannii* a Amikacina (49,9%), ampicilina/sulbactam (49,2%) y ciprofloxacino (43,6%). Asimismo, disminuyó la sensibilidad de las cepas de *K. pneumoniae* a cefotaxima en 42,2%, a ceftazidima (58,6%) y a ciprofloxacino (43,6%). También se redujo la sensibilidad de *P. aeruginosa* a amikacina (18,1%) y ceftazidima (3,2%). En cuanto a las cepas de *P. mirabilis*, el cambio más importante fue la disminución de la sensibilidad a ciprofloxacino en 34,5%. En general, se ha mantenido la sensibilidad de las cepas de *E. coli*; no obstante su respuesta a ciprofloxacino se redujo en 34,1%. Se observó una disminución de la sensibilidad de *E. cloacae* a cefotaxima (22,1%), ceftazidima (9,6%), ciprofloxacino (7,2%) y ampicilina/sulbactam (57,4%), y las cepas de *S. aureus* mostraron una reducción de la sensibilidad a oxacilina de 8,4%.

**CUADRO 2. Sensibilidad de los bacilos gramnegativos aislados con mayor frecuencia, según fármaco, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso, Chile, 1998**

Especie bacteriana (número de cepas)	Sensibilidad (%)							
	Amikacina	Ampicilina	Ampicilina/Sulbactam	Cefotaxima	Ceftazidima	Imipenem	Gentamicina	Ciprofloxacino
<i>Escherichia coli</i> (1.801)	96	29	76	96	96	100	92	93
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (333)	57	1	30	42	37	98	44	56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (347)	64	0	6	24	91	95	46	73
<i>Acinetobacter baumannii</i> (136)	36	2	50	3	26	97	14	14
<i>Proteus mirabilis</i> (202)	73	35	84	92	99	99	53	60
<i>Enterobacter cloacae</i> (47)	89	17	57	38	85	100	87	89

**CUADRO 3. Sensibilidad (%) de las cocáceas grampositivas aisladas con mayor frecuencia, según fármaco, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso, Chile, 1998**

Especie bacteriana (número de cepas)	Sensibilidad (%)						
	Oxacilina	Ampicilina	Vancomicina	Cefazolina	Eritromicina	Clindamicina	Coprofloxacino
<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 580)	68	5	100	72	47	71	66
<i>Staphylococcus</i> coagulasa negativo (n = 229)	60	12	100	86	52	78	71
<i>Enterococcus</i> sp. (n = 24)	N/A	90	100	N/A	N/A	N/A	29

N/A = No se aplica; no se evalúan esos antibióticos.

**CUADRO 4. Sensibilidad (%) de ciertos bacilos gramnegativos, según fármaco, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso, Chile, 1991 y 1998**

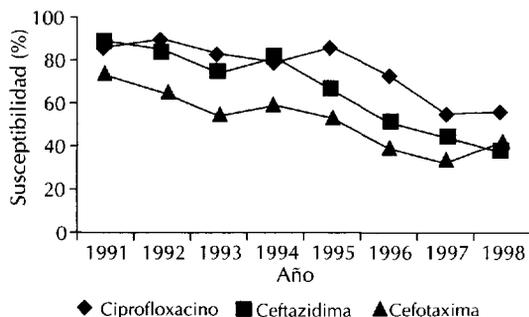
Bacteria (número de cepas 1991 y 1998)	Amikacina		Gentamicina		Ampicilina/sulbactam		Cefotaxima		Ceftazidima		Ciprofloxacino	
	1991	1998	1991	1998	1991	1998	1991	1998	1991	1998	1991	1998
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (394 y 333)	63	57	40	44	33	30	73	42*	89	37*	86	56*
<i>Acinetobacter baumannii</i> (292 y 136)	72	36*	9	14	98	50*	1	3	24	26	24	14
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (366 y 347)	78	64*	48	46	3	6	8	3	94	91*	73	73
<i>Enterobacter cloacae</i> (136 y 47)	78	89	62	87*	54	23	86	67*	94	85	96	89
<i>Escherichia coli</i> (1.734 y 1.801)	94	96	93	92	72	76	92	96*	98	96	97	93*
<i>Proteus mirabilis</i> (232 y 202)	77	73	49	53	51	84	91	92	94	99	91	60*

\*Cambio estadísticamente significativo.

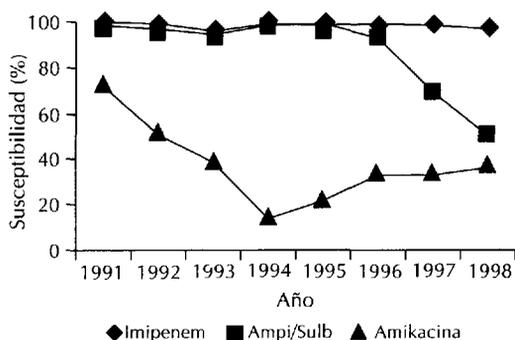
## COMENTARIOS Y CONCLUSIÓN

La sensibilidad a las quinolonas, representada por ciprofloxacino, ha disminuido significativamente en la mayoría de los bacilos gramnegativos sujetos a vigilancia. Ha ocurrido lo mismo con amikacina entre los bacilos gramnegativos no fermentadores y las cepas de *P. mirabilis*. Prácticamente todos los bacilos gramnegativos, con excepción de *E. coli*, han presentado una sensibilidad disminuida frente a las cefalosporinas de tercera generación, como ceftazidima y cefotaxima. Esto se puede ilustrar con los resultados de la sensibilidad de las cepas de *K. pneumoniae* que se presentan en la Figura 1. La disminución de la sensibilidad a ampicilina/sulbactam de *A. baumannii* ha sido drástica en los últimos dos años, especialmente si se considera que este fármaco es una de las dos opciones eficaces para tratar las infecciones por este agente (Figura 2). Con respecto a *S. aureus*, la pérdida de sensibilidad a oxacilina detectada en el hospital a principios de la década de 1980 ha sido más lenta en los últimos años (Figura 3). Por otra parte, el aumento de la sensibilidad observada entre algunas bacterias como *E. cloacae* o *P. mirabilis* tiene más interés desde el punto de vista microbiológico que práctico, ya que se trata de especies bacterianas de aislamiento menos frecuente, y frente a antimicrobianos que no son la primera indicación,

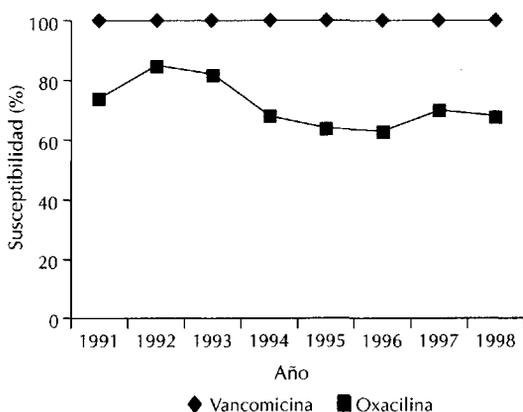
**FIGURA 1. Susceptibilidad de *Klebsiella pneumoniae*, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso, Chile, 1991 a 1998**



**FIGURA 2. Susceptibilidad de *Acinetobacter baumannii*, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso, Chile, 1991 a 1998**



**FIGURA 3. Susceptibilidad de *Staphylococcus aureus*, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso, Chile, 1991 a 1998**



especialmente por su costo (cefalosporinas de tercera generación o ampicilina/sulbactam). Se ha mantenido alta la sensibilidad de los bacilos gramnegativos a imipenem y 100% de las cepas de *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus* sp. permanece susceptible a vancomicina.

## REFERENCIAS

- Romero-Vivas J, Rubio M, Fernández C, Picazo J. Mortality associated with nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1995;21:1417-1423.

2. Stroud L, Edwards J, et al. Risk factors for mortality associated with enterococcal bloodstream infections. *Infect Control Hospital Epidemiol* 1996;17(9):576-580.
3. Shay DK, Maloney SA, et al. Epidemiology and mortality risk of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections. *J Infect Dis* 1995;172(4):993-1000.
4. National Committee for Clinical Laboratory Standards 1998. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Eight informational supplement.
5. O'Brien TF, Stelling JM. WHONET: an information system for monitoring antimicrobial resistance. *Emerg Inf Dis* 1995;1:66.

# PANORAMA DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS EN COLOMBIA<sup>1</sup>

*Carlos Robledo R.<sup>2</sup> y Jaime Robledo R.<sup>3</sup>*

---

Con el fin de conocer la resistencia a los antibióticos en Colombia, se recolectaron datos de infecciones por bacterias hospitalarias y bacterias de origen comunitario basados en informes epidemiológicos recientes.

Los hallazgos más importantes fueron los siguientes: entre las bacterias adquiridas en la comunidad, los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* presentaron 20% de sensibilidad disminuida a la penicilina y 8,3% de resistencia alta. En *Haemophilus influenzae*, la producción de  $\beta$ -lactamasas fue de 22% en aislamientos de hemocultivos. La resistencia entre los aislamientos de *Salmonella sp.* llegó a 76% para ampicilina y trimetoprima/sulfametoxazol, y la de los de *Shigella sp.* alcanzó 80% para ampicilina y cloranfenicol y 93% para trimetoprima/sulfametoxazol, con importantes variaciones de acuerdo con la región estudiada. La resistencia de *Vibrio cholerae* fue de 21% a trimetoprima/sulfametoxazol, tetraciclina y cloranfenicol. *Neisseria meningitidis* presentó 8,5% de sensibilidad disminuida a penicilina y 43% a rifampicina. Entre los aislamientos de *N. gonorrhoeae*, 51% fueron  $\beta$ -lactamasa positivos.

Entre los aislamientos hospitalarios, *Staphylococcus aureus* presentó muy baja sensibilidad a oxacilina (66% en hospitales universitarios). Se notificaron los primeros aislamientos de *Enterococcus* resistentes a vancomicina. Se observó resistencia a cefalosporinas de tercera generación en aislamientos de *Enterobacter sp.* y *Klebsiella pneumoniae*. Cefotaxidima e imipenem fueron más activos contra *Pseudomonas aeruginosa*. La sensibilidad de *Acinetobacter sp.* a amikacina, aztreonam, ciprofloxacino, cefoperazona y ceftazidima fue de menos de 50%. Los datos presentados permiten concluir que la resistencia a los antimicrobianos en Colombia es un problema de gran magnitud. Su reconocimiento debe llevar al fortalecimiento de los sistemas de vigilancia y a la formulación de políticas nacionales que permitan un mejor control.

## INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antibióticos es un fenómeno mundial que no respeta países ni fronteras. Ejemplos actuales de lo anterior son la diseminación del neumococo resistente a la penicilina, que pasó de ser un hecho esporádico en algunos países en la década de 1970 a

<sup>1</sup> Fuente: *Revista Panamericana de Infectología* 1999 (supl. 1 mayo):S18-S25. Se publica con permiso de la Asociación Panamericana de Infectología.

<sup>2</sup> Laboratorio Fundación Santa María, Medellín, Colombia. Correspondencia: Jaime Robledo R., MD, Unidad de Bacteriología, Corporación para Investigaciones Biológicas, Carrera 72A No. 786-14 7, Medellín, Colombia. Correo electrónico: [robledo@epm.net.co](mailto:robledo@epm.net.co)

<sup>3</sup> Unidad de Bacteriología, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia.

tener en la actualidad una frecuencia de más de 20% en casi todas las zonas del mundo (1). Otros ejemplos que ilustran este problema son la resistencia de *Staphylococcus aureus* a meticilina, que ya es un aislamiento común en infecciones intrahospitalarias, la aparición de enterococos resistentes a vancomicina, y en bacterias gramnegativas, la diseminación de las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido cada vez descritas con mayor frecuencia (2). Por lo anterior, cobra vigencia la vigilancia de la resistencia a los antibióticos con el fin de conocer y anticipar su tendencia y, de esta manera, fomentar acciones que permitan un manejo más adecuado del problema (3).

En Colombia, al igual que en muchos otros países, se encuentran factores comunes que contribuyen al incremento de la resistencia a los antibióticos. Entre ellos se puede mencionar la ausencia de políticas claras para el control y formulación de antibióticos, la situación económica precaria de los sistemas de salud y la inexistencia casi total de programas de vigilancia sistemática, tanto institucional como nacional.

En Colombia, en particular, existen además algunas condiciones propias que no han permitido tener un conocimiento adecuado del problema. Algunas de ellas son el escaso número de investigaciones y publicaciones sobre el tema, la necesidad de que haya más centros de investigación y referencia en aspectos básicos de la resistencia, la falta de estandarización de métodos y el inadecuado desarrollo de sistemas de garantía de calidad en muchos laboratorios colombianos.

A pesar de las condiciones mencionadas en el párrafo anterior, en los últimos años, y debido al esfuerzo de instituciones públicas y privadas, se han fortalecido en el país los programas de control de calidad externo y ha cobrado importancia el control de calidad interno como parte fundamental del desempeño del laboratorio. Esto ha permitido no solo la generación de datos más confiables sobre la sensibilidad y resistencia de los agentes infecciosos a los antibióticos, sino también la posibilidad de recopilar esos datos en este artícu-

lo, como una visión actual del problema de la resistencia a los antibióticos en Colombia.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se recolectó información reciente sobre las bacterias causantes de infecciones adquiridas en la comunidad y de las de origen hospitalario.

De las bacterias de origen comunitario, dada su importancia, se obtuvo información de las siguientes: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella* sp., *Shigella* sp. *V. cholerae*, *Neisseria meningitidis* y *Neisseria gonorrhoeae*. La información recolectada se originó en programas nacionales liderados por el Grupo de Microbiología del Instituto Nacional de Salud y se publicó en los informes epidemiológicos nacionales quincenales o en diversas publicaciones científicas, tanto nacionales como internacionales.

Para obtener la información relacionada con aislamientos bacterianos hospitalarios se seleccionaron cuatro hospitales de tercer nivel que contaran con programas de control de calidad permanentes, manejo rutinario y sistematizado de los datos de sensibilidad y aplicación de métodos estándares internacionales para realizar sus pruebas.

Dos de los hospitales son denominados universitarios, el Hospital Universitario Evaristo García en Cali y el Hospital Universitario San Vicente de Paúl en Medellín. Ambas instituciones se distinguen por un fuerte componente docente y atienden en general a población de pocos recursos económicos. Los otros dos hospitales que aportaron datos son privados, la Fundación Santafé en Santafé de Bogotá y el Hospital Pablo Tobón Uribe en Medellín; estos realizan labores docentes, pero no se consideran hospitales universitarios y, en general, atienden una población de mejores recursos económicos.

La información sobre sensibilidad se recolectó para el año 1997 de los hospitales mencionados, que la proporcionaron en medios magnéticos o escritos. Los hospitales Pablo Tobón Uribe y Universitario San Vicente de

Paúl utilizan WHONET como herramienta rutinaria para la recolección y el manejo de datos de sensibilidad.

## RESULTADOS

***Streptococcus pneumoniae*.** Los datos disponibles en el país sobre este microorganismo hacen parte de un estudio impulsado por la Organización Panamericana de la Salud y el Sistema Regional de Vacunas (SIREVA) realizado en seis países latinoamericanos. Este estudio fue coordinado localmente por el grupo de microbiología del Instituto Nacional de Salud. Hasta 1998, se había estudiado un total de 543 aislamientos de niños menores de 5 años de edad, de los cuales 73,7% correspondieron a menores de 2 años de edad. Con respecto al diagnóstico, 255 aislamientos (47,1%) fueron de casos de meningitis, 215 (39,6%), de neumonías, 43 (7,9%), de sepsis y 30 (5,5%) tuvieron como diagnóstico otros procesos invasivos.

Del total de aislamientos, 110 (20,3%) presentaron sensibilidad disminuida a la penicilina, 65 (12%) tuvieron resistencia intermedia (CIM 0,15–1,0 µg/mL) y 45 (8,3%) resistencia alta (CIM > 2,0 µg/mL). Se observó un incremento significativo en la frecuencia de resistencia alta entre 1994 y 1998 (Cuadro 1).

La resistencia a penicilina se acompañó de resistencia a otros antibióticos, en particular, a ceftriaxona; 32 de los 45 aislamientos (71,1%) con resistencia alta a la penicilina presentaron resistencia intermedia a ceftriaxona y 6 (13,3%)

resistencia alta (CIM > 2,0 µg/mL). Se encontró, además, que 54 (49,1%) de los aislamientos con sensibilidad disminuida a la penicilina presentaban resistencia concomitante a más de tres antibióticos (4).

***Haemophilus influenzae*.** Se estudiaron 264 aislamientos provenientes de diferentes hospitales del país procesados por la técnica de microdilución en caldo en el laboratorio de Microbiología del Instituto Nacional de Salud, en el período comprendido entre mayo de 1994 y abril de 1997. De acuerdo con la zona de donde provinieron los aislamientos, se observó una sensibilidad disminuida para ampicilina, cloranfenicol y trimetoprima/sulfametoxazol, que varió entre 5,8% y 87% y franca resistencia entre 5,3% y 18% de los aislamientos. Solo 1% de los aislamientos presentó sensibilidad intermedia a la cefuroxima y todos fueron sensibles a ceftriaxona.

En estos mismos aislamientos se detectó la producción de β-lactamasa en 6,5% de los provenientes de líquido cefalorraquídeo y 22% de los de hemocultivo (5).

***Staphylococcus*.** En Colombia es frecuente encontrar aislamientos intrahospitalarios de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SAMR). Para ilustrar esta situación, se recopiló la información del año 1997 de dos hospitales universitarios, el San Vicente de Paúl (HUSVP) de Medellín y el del Valle, Evaristo García, en Cali (ambos con más de 500 camas) y de dos hospitales privados, el Pablo Tobón Uribe de Medellín y la Fundación Santafé de Bogotá en Bogotá, ambos con menos de 500 camas (6–9).

**CUADRO 1. Incremento anual de la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a la penicilina, Colombia, 1994 a 1998\***

Año	Número de aislamientos	Aislamientos con resistencia					
		Intermedia		Alta		Total	
		No.	%	No.	%	No.	%
1994	140	9	6,4	5	3,6	14	10,0
1995	167	18	10,8	5	3,0	23	13,8
1996	100	17	17,0	6	6,0	23	23,0
1997	99	20	20,2	17	17,2	37	37,4
1998	37	1	2,7	12	32,4	13	35,1
Total	543	65	12,0	45	8,3	110	20,3

\* Modificado de la fuente citada en la referencia 4.

Se encontró una sensibilidad de 92% a 93% frente a oxacilina en los hospitales privados, mucho más alta que la encontrada en los hospitales universitarios, que fue de 66% y 68%, respectivamente para el San Vicente de Paúl y el Evaristo García (Cuadro 2). Hasta el momento no se ha notificado la presencia de aislamientos resistentes a vancomicina.

Un ejemplo de la presencia y diseminación de SARM en un hospital universitario son los datos presentados por el HUSVP de Medellín, en los cuales la frecuencia de SARM pasó de 5% en 1972 a 41% en 1998. En 1994 se estudiaron 64 de estos aislamientos y se demostró por electroforesis de campo pulsado que 90% de ellos eran genéticamente relacionados, lo que indica una diseminación y transmisión hospitalaria de un clon. Estos mismos aislamientos fueron sensibles en más de 90% a glucopéptidos, rifampicina, trimetoprima/sulfametoxazol y ácido fusídico; su sensibilidad fue de menos de 10% a eritromicina, clindamicina y aminoglucósidos (10).

En cuanto a los aislamientos de *Staphylococcus coagulans* negativos, se observó una sensibilidad a la oxacilina de 68%, 44%, 55% y 51% para el HUSVP, Hospital Pablo Tobón Uribe, Hospital Universitario del Valle y Fundación Santafé, respectivamente. La sensibilidad a ciprofloxacino varió según el hospital entre 67% y 88% (6-9).

**Enterococcus.** La situación más importante en relación con la resistencia del enterococo es la aparición en Colombia de cepas resistentes a vancomicina. Se notificaron 4 casos en

1997 en una clínica de tercer nivel en Bogotá, de los cuales 2 eran *E. faecalis* con sensibilidad intermedia a vancomicina y 2 correspondieron a *E. faecium* resistentes a vancomicina (9). En 1998 se presentó un brote de infección nosocomial en un hospital universitario de Medellín, en el cual los 6 primeros casos fueron *E. faecium* con CIM > 128 µg/mL a vancomicina y concomitantemente resistentes a penicilina, ampicilina, gentamicina, estreptomicina y ciprofloxacino (11).

**Enterobacterias.** La información recopilada de los distintos hospitales corresponde a aislamientos de muestras diferentes de orina de pacientes hospitalizados. De las enterobacterias más comúnmente aisladas, *E. coli* permanece con una buena sensibilidad, aproximadamente 90% a amikacina, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacino, aztreonam e imipenem. Para cefoperazona y cefotaxima se observaron diferencias particulares entre los hospitales; la sensibilidad varió entre 54% y 87% y 77% y 97%, para los antibióticos mencionados. (Cuadro 3) (6-9).

La sensibilidad observada en cepas de *Enterobacter* sp. fue ligeramente menor que la de *E. coli* con respecto a cefalosporinas de tercera generación y aztreonam: 56% a 77%. Con la excepción de los datos analizados de uno de los hospitales, la sensibilidad a ciprofloxacino y amikacina fue buena, oscilando entre 85% y 99%. Imipenem sigue siendo muy activo en estos aislamientos, con una actividad de > 93% excepto para el Hospital Universitario del Valle que presenta una sensibilidad de 65%. (Cuadro 4) (6-9).

**CUADRO 2. Sensibilidad de aislamientos de *Staphylococcus aureus* a diversos antibióticos en cuatro hospitales de Colombia, 1997**

Hospital	Número de aislamientos	Antibiótico – Sensibilidad (%)						
		Oxacilina	Ciprofloxacino	Cefalotina	Gentamicina	Eritromicina	Trimetoprima/sulfametoxazol	Clindamicina
HUSVP	1.117	66	–	–	63	56	99	–
HPTU	241	92	90	92	87	–	–	–
HUV	1.093	68	75	–	66	69	–	72
FSF	377	93	93	93	25	82	97	89

HUSVP: Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín; HPTU: Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín; HUV: Hospital Universitario del Valle, Cali; FSF: Fundación Santafé de Bogotá, Bogotá.

**CUADRO 3. Sensibilidad de aislamientos de *Escherichia coli* a diversos antibióticos en cuatro hospitales de Colombia, 1997**

Hospital	Número de aislamientos	Antibiótico — Sensibilidad (%)								
		Amikacina	Aztreonam	Ampicilina/sulbactam	Cefotaxima	Cefoperaxona	Ceftriaxona	Ceftazidima	Imipenem	Ciprofloxacino
HUSVP	682	87	89	64	90	87	91	89	98	85
HPTU	231	95	92	38	94	54	93	92	95	—
HUV	2.320	89	83	41	77	69	94	91	100	89
FSF	1.337	96	94	—	97	80	97	96	99	88

HUSVP: Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín; HPTU: Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín; HUV: Hospital Universitario del Valle, Cali; FSF: Fundación Santafé de Bogotá, Bogotá.

En cuanto a *Klebsiella pneumoniae*, la sensibilidad observada ante las cefalosporinas de tercera generación, amikacina y aztreonam, fue muy variable, con excepción de imipenem, medicamento muy activo en todos los hospitales encuestados (sensibilidad > 98%).

La sensibilidad a ciprofloxacino fue igualmente buena, con excepción de uno de los hospitales universitarios (Cuadro 5) (6–9).

*Pseudomonas aeruginosa*. Ceftazidima e imipenem fueron los antibióticos más activos contra esta especie bacteriana, con sensibilidad de 77% a 87% y 60% a 98%, respectivamente. Los demás antibióticos, como aztreonam, ciprofloxacino, cefoperazona y amikacina, mostraron una sensibilidad inferior a 80% (Cuadro 6) (6–9).

*Acinetobacter* sp. La situación con esta bacteria es diferente a los microorganismos anteriormente descritos, ya que la sensibilidad, en general, se presentó por debajo de 50% para amikacina, aztreonam, ciprofloxacino, cefoperazona y ceftazidima. La sensibilidad para

imipenem estuvo por encima de 77%. No obstante, en uno de los hospitales estudiados se encontró una sensibilidad de 96% para amikacina, ceftazidima y ciprofloxacino (Cuadro 7) (6–9).

*Salmonella* sp. y *Shigella* sp. En 1996, la Organización Panamericana de la Salud inició un programa de vigilancia de la sensibilidad antimicrobiana de los enteropatógenos en las Américas. En Colombia, el programa es coordinado por el Laboratorio de Microbiología del Instituto Nacional de Salud.

Durante 1997, 17 laboratorios de salud pública del país enviaron 92 aislamientos de *Salmonella* sp. de los cuales 68 (74%) se obtuvieron de materia fecal, 7 (7,6%) de sangre, 4 (4,4%), de líquido cefalorraquídeo y 13 (14%) de otras muestras. La especie detectada con mayor frecuencia fueron *S. enteritidis* 44 (47,8%), *S. typhimurium* 25 (27,1%), *Salmonella* Grupo E1 16 (17,4%), *S. typhi* 2 (2,2%) y otros diversos serotipos, 5 (5,5%) aislamientos. Los porcentajes de resistencia variaron según la zona geo-

**CUADRO 4. Sensibilidad de aislamientos de *Enterobacter* sp. a diversos antibióticos en cuatro hospitales de Colombia, 1997**

Hospital	Número de aislamientos	Antibiótico — Sensibilidad (%)								
		Amikacina	Aztreonam	Ampicilina/sulbactam	Cefotaxima	Cefoperaxona	Ceftriaxona	Ceftazidima	Imipenem	Ciprofloxacino
HUSVP	136	85	74	41	73	72	71	77	92	93
HPTU	66	95	68	27	76	63	68	68	—	97
HUV	426	65	60	28	62	56	72	68	65	99
FSF	100	87	73	—	76	72	73	73	93	96

HUSVP: Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín; HPTU: Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín; HUV: Hospital Universitario del Valle, Cali; FSF: Fundación Santafé de Bogotá, Bogotá.

**CUADRO 5. Sensibilidad de aislamientos de *K. pneumoniae* a diversos antibióticos en cuatro hospitales de Colombia, 1997**

Hospital	Número de aislamientos	Antibiótico — Sensibilidad (%)								
		Amicacina	Aztreonam	Ampicilina/sulbactam	Cefotaxima	Cefoperaxona	Ceftriaxona	Ceftazidima	Ciprofloxacino	Imipenem
HUSVP	476	64	66	58	78	68	72	69	95	99
HPTU	86	90	81	56	80	61	83	91	—	98
HUV	965	68	64	38	81	58	90	73	68	100
FSF	215	78	70	57	83	67	72	72	94	98

HUSVP: Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín; HPTU: Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín; HUV: Hospital Universitario del Valle, Cali; FSF: Fundación Santafé de Bogotá, Bogotá.

gráfica del país, y fueron de 6% a 76% para ampicilina y trimetoprima/sulfametoxazol y entre 0 y 9% para cloranfenicol (12).

De los 55 aislamientos de *Shigella* estudiados, 52 (94,5%) procedían de materia fecal y 3 (5,5%) de otras muestras. Las especies identificadas fueron *S. flexneri*, 31 (56%), *S. sonnei*, 22 (40%) y *S. dysenteriae* 2 (4%). Los porcentajes de resistencia a ampicilina y cloranfenicol estuvieron entre 40% y 80% y entre 33% y 93% para trimetoprima/sulfametoxazol (12).

***Vibrio cholerae* O1.** Como parte del programa de vigilancia epidemiológica nacional, el laboratorio de Microbiología del Instituto Nacional de Salud recibió entre 1991 y 1997 4.000 aislamientos. Se determinó el patrón de sensibilidad de estos por medio de la técnica de difusión en agar. Los aislamientos recuperados entre 1991 y 1996 fueron en su totalidad sensibles a tetraciclina, cloranfenicol, trimetoprima/sulfametoxazol y norfloxacino o ciprofloxacino. De los 176 aislamientos recuperados y confirmados en 1997, 37 (21%) presentaron

resistencia a trimetoprima/sulfametoxazol, tetraciclina y cloranfenicol (13).

***Neisseria meningitidis.*** Con el fin de determinar la concentración inhibitoria mínima frente a penicilina y rifampicina, se estudiaron 249 aislamientos conservados en la colección bacteriana que el Laboratorio de Microbiología del Instituto Nacional de Salud había recibido de diferentes laboratorios de salud pública del país entre 1987 y 1997. Por medio de la técnica de dilución en agar, se determinó que 21 aislamientos (8,5%) presentaban una sensibilidad disminuida a la penicilina (CIM 0,125 µg/mL) y 107 (43%), a la rifampicina (14).

***Neisseria gonorrhoeae.*** Dentro del programa de enfermedades de transmisión sexual, en el Laboratorio de Microbiología del Instituto Nacional de Salud, entre 1984 y 1994, se estudiaron con la técnica de dilución en agar 100 aislamientos remitidos de los diferentes servicios de salud del país. La CIM fue  $\geq 2$  µg/mL para penicilina en cinco aislamientos de cepas no productoras de  $\beta$ -lactamasa y en 47

**CUADRO 6. Sensibilidad de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* a diversos antibióticos en cuatro hospitales de Colombia, 1997**

Hospital	Número de aislamientos	Antibiótico — Sensibilidad (%)					
		Amicacina	Aztreonam	Cefoperaxona	Ceftazidima	Ciprofloxacino	Imipenem
HUSVP	418	64	66	63	79	63	60
HPTU	120	75	55	63	87	70	98
HUV	695	56	79	—	77	63	97
FSF	273	93	68	76	78	75	84

HUSVP: Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín; HPTU: Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín; HUV: Hospital Universitario del Valle, Cali; FSF: Fundación Santafé de Bogotá, Bogotá.

**CUADRO 7. Sensibilidad de aislamientos de *Acinetobacter* sp. a diversos antibióticos en cuatro hospitales de Colombia, 1997**

Hospital	Número de aislamientos	Antibiótico — Sensibilidad (%)						
		Amicacina	Aztreonam	Cefoperaxona	Ceftazidima	Ciprofloxacino	Imipenem	Cefoperaxona/sulbactam
HUSVP	347	46	16	15	41	53	77	58
HPTU	24	32	19	6	42	53	100	—
HUV	557	41	32	15	75	41	100	99
FSF	26	96	20	25	96	96	96	—

HUSVP: Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín; HPTU: Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín; HUV: Hospital Universitario del Valle, Cali; FSF: Fundación Santafé de Bogotá, Bogotá.

de cepas productoras de  $\beta$ -lactamasa. La CIM para tetraciclina fue  $\geq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$  en 78 aislamientos. Se determinó la presencia de  $\beta$ -lactamasa en 51% de los aislamientos (15).

Más recientemente, se presentaron los hallazgos del estudio de sensibilidad de 29 aislamientos de gonococo por el Laboratorio Departamental de Salud Pública de la Dirección Seccional de Salud del departamento de Antioquia. De 10 aislamientos, 6 fueron resistentes a penicilina y 12 lo fueron a tetraciclina. De 5 aislamientos estudiados por su sensibilidad a espectinomicina, todos fueron sensibles, y los 12 aislamientos estudiados para ceftriaxona también fueron sensibles. Este es el primer informe de un aislamiento de gonococo resistente a ciprofloxacino (16).

## DISCUSIÓN

Las cifras presentadas sobre resistencia a los antibióticos en Colombia son una manifestación local de un problema mundial creciente. Así lo demuestran los datos de resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a penicilina, la aparición de cepas de *Enterococcus* resistentes a vancomicina, la resistencia de bacilos entéricos a cefalosporinas de tercera generación y los datos de *S. aureus* resistente a oxacilina. Esto por sí solo constituye una justificación para iniciar programas de vigilancia que permitan elaborar estrategias adecuadas de control.

En Colombia, diferentes estudios, tales como los de vigilancia de sensibilidad a enteropatógenos en las Américas, el de resis-

tencia y serotipificación de neumococo impulsado por la OPS y liderados en nuestro país por el Instituto Nacional de Salud, constituyen buenos ejemplos de esfuerzos coordinados para conocer la realidad de la resistencia en patógenos adquiridos en la comunidad. Sin embargo, en el área de las infecciones hospitalarias, donde el uso indiscriminado de antibióticos también tiene un impacto mayor en el desarrollo de la resistencia, los esfuerzos nacionales han sido pocos y esporádicos, sustentados solo por el trabajo individual de varias instituciones y profesionales.

La publicación de estos datos da una visión panorámica de lo que actualmente está sucediendo en Colombia con respecto a la resistencia a los antibióticos. Es importante que este esfuerzo sea la base, no solo para coordinar la vigilancia de la resistencia, sino también para lograr la elaboración de políticas nacionales que sirvan para disminuir directamente su incremento.

Las recomendaciones surgidas de los diferentes foros organizados por la OMS y OPS deberían aplicarse con urgencia en Colombia. El compromiso conjunto de las entidades gubernamentales, los centros de investigación, instituciones docentes y centros de prestación de servicios de salud fortalecerá la implementación de estas políticas y llevará a disminuir el impacto de este problema en la salud.

Con la publicación de esta información se espera también afectar favorablemente la creación de comités de vigilancia epidemiológica o comités de infecciones hospitalarias donde no los haya y el fortalecimiento de los ya existentes.

## AGRADECIMIENTOS

La recolección de los datos aquí publicados no hubiera sido posible sin la decidida e incondicional colaboración de las siguientes personas: Elizabeth Castañeda, PhD, Grupo de Microbiología, Instituto Nacional de Salud, Santafé de Bogotá; Nora Villegas de M., MD., Laboratorio, Fundación Santafé de Bogotá, Santafé de Bogotá; Yolanda Caicedo, MD., Comité de Infecciones, Hospital Universitario Evaristo García, Cali; Jaime López, MD, Laboratorio, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín; Sigifredo Ospina, MD, Laboratorio Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín; Santiago Estrada, MD, Laboratorio Departamental de Salud Pública, Medellín.

## REFERENCIAS

1. Tomasz A. Antibiotic Resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 24 (suppl 1): S85-S88.
2. Jacoby GA. Antimicrobial Resistant Pathogens in the 1990s. *Annu Rev Med* 1996; 47:169-79.
3. O'Brien T. The Global Epidemic Nature of Antimicrobial Resistance and the Need to Monitor and Manage It Locally. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 24 (suppl 1): S2-SS.
4. Agudelo CI, Castañeda E. Grupo Colombiano de Trabajo en *Streptococcus pneumoniae*. *Informe Quincenal Epidemiológico Nacional* 1998; 3(18): 250-255.
5. Muñoz N, Linares M, Agudelo CI. Susceptibilidad antimicrobiana de *Haemophilus influenzae* como agente de la meningitis bacteriana aguda y la neumonía. *Biomédica* 1997; 17 (suppl 1): 109-110.
6. Comunicación personal (Ospina S. Archivos WHO-NET de Microbiología. Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, 1997).
7. Comité de Vigilancia Epidemiológica. Hospital Universitario del Valle (Evaristo García). Boletín Informativo No. 19. Cali 1998.
8. Comunicación personal. (López J. Archivos WHO-NET de Microbiología. Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, 1997).
9. Comunicación personal. (Villegas de Merino N. Sección de Microbiología, Departamento de Patología y Laboratorios, Fundación Santafé de Bogotá, 1997).
10. Vélez LA, Arroyave M, González G, Toro L, Robledo J. Características clínico-epidemiológicas y moleculares de las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP) durante 1994. Presentado en el Primer Encuentro Nacional de Investigación en Enfermedades Infecciosas, junio 11-13, Infectio. Resumen F-3, 1998.
11. Ospina S, Robledo J, Gornez CI, Mejía GI, Serna L. Enterococo resistente a Vancomicina en un Hospital Universitario: Descripción de los primeros casos y Revisión de la Literatura, Medellín, Colombia, 1998. Aceptado para publicación. *Acta Médica Colombiana*.
12. Muñoz N, et al. Vigilancia de la susceptibilidad antimicrobiana de Salmonella, Shigella y *Vibrio cholerae* O1. *Informe Quincenal Epidemiológico Nacional* 1998; 3(9): 118-121.
13. Gómez L, Peñarete L, Tamayo M, Parrado CJ, Agudelo CI, Castañeda E. Susceptibilidad antimicrobiana de los aislamientos de *Vibrio cholerae* O1. *Biomédica* 1997; 17 (suppl 1): 112.
14. Sanabria OM, Realpe ME, Agudelo CI. Susceptibilidad de aislamientos colombianos de *Neisseria meningitidis* a penicilina y rifampicina. *Biomédica* 1997; 17 (suppl 1): 110-111.
15. De Vargas O, Sanabria OM, Vela MC, Castañeda E. Susceptibilidad de aislamientos de *Neisseria gonorrhoeae* a la penicilina y la tetraciclina. *Biomédica* 1996; 16: 212-216.
16. Gallego M, Orozco B, Estrada S. Vigilancia de sensibilidad de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* a diferentes antimicrobianos, Detección de la enzima betalactamasa y primera cepa resistente a ciprofloxacina, 1997. *Revista Epidemiológica de Antioquia* 1998; 23 (2-3).

# VIGILANCIA DE LA SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA EN ECUADOR

*Jeannete Zurita<sup>1</sup> y grupo REDNARBEC<sup>2</sup>*

---

*La resistencia bacteriana se ha convertido en un problema de salud pública grave y es actualmente uno de los mayores obstáculos a ser superado en el campo de atención de la salud (1-3). Una de las estrategias para contener este problema consiste en determinar la magnitud de la resistencia y vigilar el comportamiento de los agentes patógenos frente a los antimicrobianos. En el Ecuador se contaba con pocos datos, en su mayoría de carácter muy local (4, 5), por lo cual era indispensable obtener datos globales. En abril de 1999 se creó la Red Nacional de Vigilancia de Resistencia Bacteriana en el Ecuador (REDNARBEC), que agrupa 10 centros hospitalarios en el país. Todos ellos tienen un sistema de control de calidad interno y utilizan el programa de computación WHONET.<sup>3</sup> En el presente artículo se informa sobre los datos obtenidos de los primeros ocho meses de funcionamiento de la red (mayo a diciembre de 1999).*

## INTRODUCCIÓN

En abril de 1999, se puso en marcha en el Ecuador un sistema de vigilancia de la resistencia bacteriana denominado REDNARBEC. Los objetivos de la red eran lograr un acuerdo para estandarizar los procedimientos microbiológicos, normatizar y estandarizar los cultivos y antibiogramas y obtener información sobre los agentes patógenos y sus perfiles de resistencia. Se invitó a participar a 10 hospitales: 7 del área central (Quito), 1 del área occi-

dental (Manta) y 2 del área austral (Azogues y Cuenca). A cada centro hospitalario se le instaló el programa computarizado WHONET y se le hizo entrega de un protocolo para realizar las pruebas de sensibilidad.

## MATERIAL Y MÉTODO

Todos los laboratorios utilizaron como método de sensibilidad el disco de difusión de Kirby-Bauer (6). Luego de la identificación

<sup>1</sup>Hospital Vozandes Quito. Correspondencia: Hospital Vozandes Quito, Villalengua Oe2-37, Casilla 17-17-691, Teléfono (593 2) 262 142, Fax 593 2 242777, correo electrónico: jzurita@hcjb.org.ec

<sup>2</sup>Grupo REDNARBEC: Julio Ayabaca, Graciela Pabón, Mónica Tirado, Eulalia Cisneros y Sonia del Salto, Hospital de las Fuerzas Armadas del Ecuador; Ximena Villalba y Adriana Játiva, Hospital de Niños Baca Ortiz; Mónica Haro e Isabel Moya, Patronato San José; Ramiro Salazar, Isabel Narváez, Verónica Suárez y Mercedes Naranjo, Hospital Carlos Andrade Marín. Carlos Vásquez, Grace Delgado y

Silvana Lozano, Hospital Enrique Garcés; Jeannete Zurita y Yolanda Espinosa, Hospital Vozandes; Diana Iñiguez, Hospital Solca Cuenca; Cristina Neira y Carmen Villagómez, Hospital Quito de la Policía Nacional; Carlos Bueno y Blanca Mosquera, Hospital SOLCA Quito; Remberto Cevallos, Anabelly Burgos y Tania Rodríguez, Hospital Regional Rodríguez Zambrano Manta; Leticia Maldonado, Hospital Regional. Homero Castanier Azogues, Centro coordinador: Hospital Vozandes, Quito, Ecuador.

<sup>3</sup>Servicios de Apoyo a Inmunología y Microbiología para Vigilancia de la Organización Mundial de la Salud.

correcta del género y especie de la cepa bacteriana (sistema manual o sistema API bioMérieux o BBL-cristal) se realizó el antibiograma según un protocolo establecido y siguiendo las normas del Comité Nacional de Estándares para los Laboratorios Clínicos (National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS) (7). Como control de calidad interno se incluyeron cepas de referencia ATCC *Escherichia coli* 25922, *Staphylococcus aureus* 29213, *Pseudomonas aeruginosa* 27853 y *Enterococcus faecalis* 29212.

Las cepas fueron clasificadas automáticamente como sensibles, intermedias o resistentes al ingresar los halos de inhibición basados en los valores de corte establecidos en las normas del NCCLS, que están incluidas en el programa WHONET. Cada centro participante envió los datos de las cepas aisladas consecutivamente de los pacientes atendidos en cada institución. El envío, de carácter mensual, se hizo por disquete al centro coordinador en el Hospital Vozandes. Se ingresó una cepa por paciente. Se registraron cepas hospitalarias y de la comunidad (consulta externa y emergencia), ya que el programa de computación así lo permite.

La información analizada, tanto por histogramas como por perfiles de resistencia, se

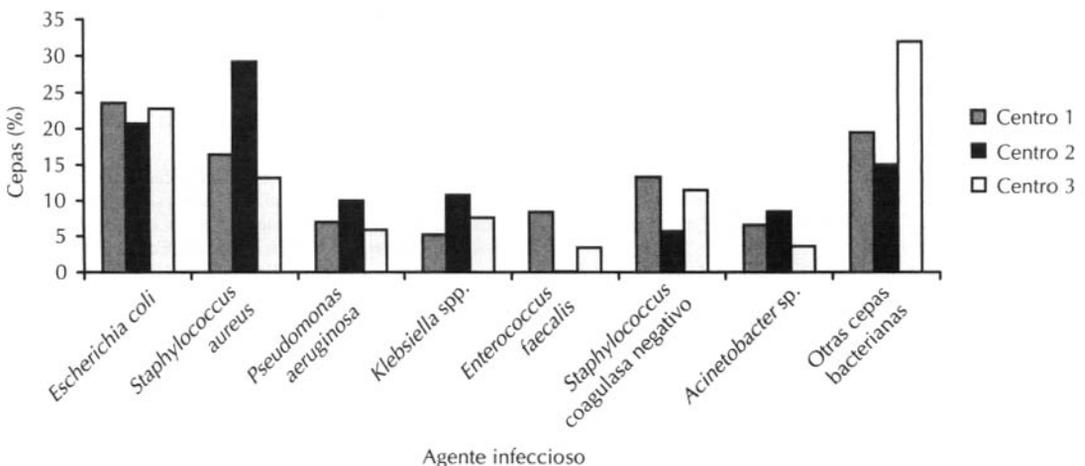
remitió a cada centro participante en forma mensual. Cada centro hospitalario analizó la información para su uso local.

## RESULTADOS

Durante el período de ocho meses de vigilancia se obtuvo información de 7.682 cepas aisladas de diversos procesos infecciosos de los pacientes que acudieron a los centros participantes. De esos aislamientos, 4.421 (57,6%) correspondieron a cepas hospitalarias y 3.261 (42,4%), a cepas de la comunidad provenientes de los servicios de consulta externa y emergencia. El agente patógeno aislado con más frecuencia fue *Escherichia coli* (32%), seguido de *Staphylococcus aureus* (20%). En tercer lugar se encontraron las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* (7%) y *Klebsiella* spp. (7%). La distribución porcentual de agentes patógenos hospitalarios en tres centros se encuentra en la Figura 1.

Al analizar las bacterias cocáceas gram-positivas, de las 1.530 cepas de *Staphylococcus aureus*, 21% fueron resistentes a oxacilina y una proporción similar presentó resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol (23%) y clindamicina (22%). En cuanto a gentamicina, la re-

**FIGURA 1. Porcentajes de cepas aisladas de pacientes hospitalizados en tres centros de la Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia Bacteriana en el Ecuador, por centro, mayo a diciembre de 1999**



sistencia detectada fue de 22%. Para eritromicina, la resistencia fue de 19%, mientras que para ciprofloxacino esta llegó a 17,6%. La tetraciclina y la penicilina fueron los fármacos que presentaron mayor resistencia, de 30% y 90%, respectivamente. Hasta el momento no se ha detectado cepas de *Staphylococcus* resistentes a la vancomicina.

Las cepas de *Staphylococcus coagulasa* negativo presentan mayor resistencia que las de *S. aureus*, como se puede observar en la Figura 2, en la que se comparan ambos tipos de bacterias.

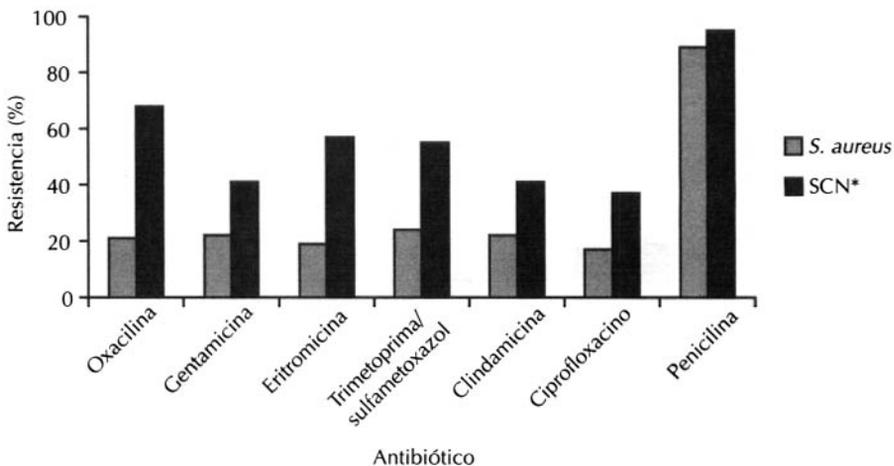
Entre los 119 aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* estudiados, se obtuvo 8,3% de resistencia a penicilina (disco de oxacilina 1 µg); no se detectaron cepas resistentes a cefotaxima, imipenem, clindamicina ni vancomicina. En relación con ciprofloxacino, 41,2% de las cepas presentaron sensibilidad intermedia y 58,8% fueron sensibles.

Las infecciones causadas por enterococos son cada vez más difíciles de tratar, debido a que presentan multirresistencia y el arsenal

terapéutico disponible es reducido. En la REDNARBEC se detectó solo 2% de resistencia a ampicilina entre las cepas de *Enterococcus faecalis* y 8% entre las de *E. faecium*. El primer registro de *E. faecium* resistente a vancomicina provino del Hospital de las Fuerzas Armadas de Quito. No se han detectado cepas resistentes a vancomicina en los otros centros. Esta resistencia es baja si se compara con los datos encontrados en el Hospital Vozandes durante 1997 y 1998, donde se registraron cifras de resistencia de 8% y 30% a ampicilina en *E. faecalis* y *E. faecium*, respectivamente (5).

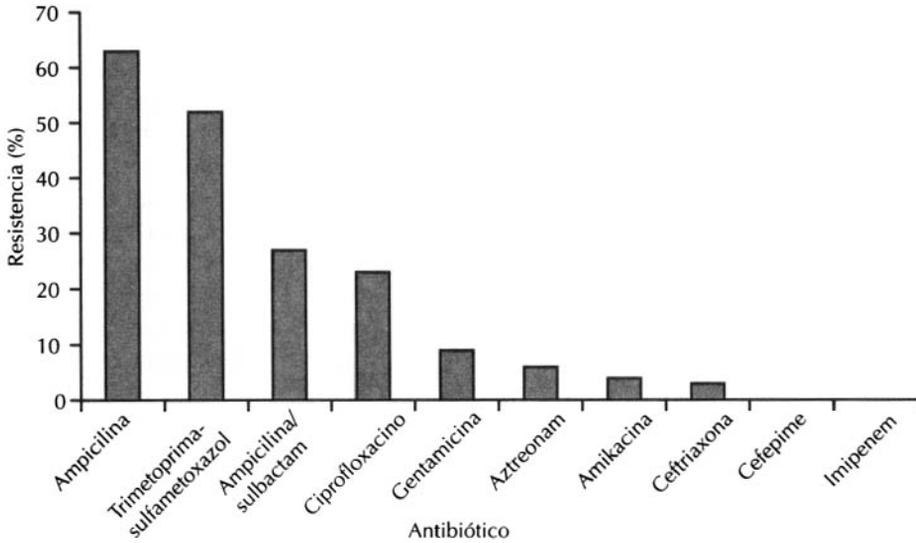
El grupo de bacilos gramnegativos cada vez presenta más resistencia a cefalosporinas de tercera generación y quinolonas en muchos lugares. En relación con las 2.455 cepas de *Escherichia coli* estudiadas, se obtuvieron niveles elevados de resistencia a ampicilina (63%), trimetoprima-sulfametoxazol (52%), ampicilina-sulbactam (27%) y ciprofloxacino (23%). Sin embargo, la resistencia a ceftriaxona y cefepime fue baja, de 6% y 1%, respectivamente (Figura 3).

FIGURA 2. Resistencia de 1.530 cepas de *Staphylococcus aureus* y 496 de *Staphylococcus coagulasa* negativo a diversos fármacos. Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia Bacteriana en el Ecuador, mayo a diciembre de 1999



\**Staphylococcus coagulasa* negativo.

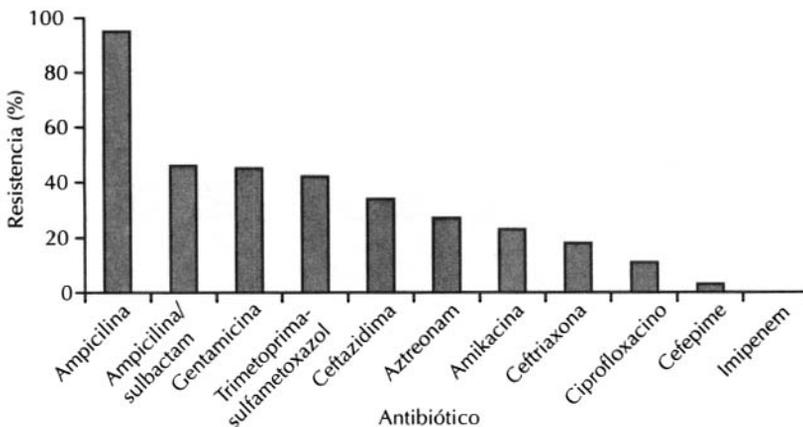
**FIGURA 3. Resistencia de 2.455 cepas de *Escherichia coli* a diversos fármacos. Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia Bacteriana en el Ecuador, mayo a diciembre de 1999**



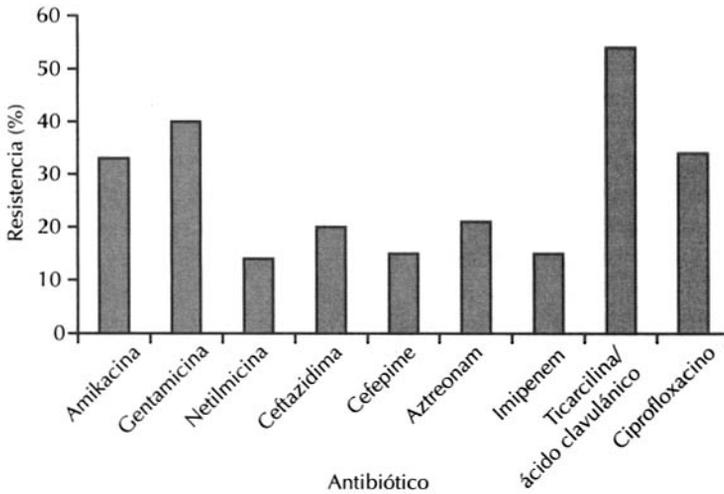
Al analizar los perfiles de sensibilidad de las cepas de *Klebsiella* spp., se observó que la resistencia a ampicilina llegaba a 95%, seguida de resistencia a ampicilina/sulbactam (46%) y a gentamicina (45%). El grado de resistencia a las quinolonas (10,7%), imipenem (0%) y cefepime (3%) se mantiene aceptable (Figura 4).

En la Figura 5 se encuentran los datos sobre 537 cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. La resistencia a los aminoglucósidos fue de 14% para netilmicina, 33% para amikacina y 40% para gentamicina. Para los fármacos antipseudomoniasicos, como ticarcilina/ácido clavulánico, la resistencia fue de 54%. La resistencia

**FIGURA 4. Resistencia de 538 cepas de *Klebsiella* spp. a diversos fármacos. Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia Bacteriana en el Ecuador, mayo a diciembre de 1999**



**FIGURA 5. Resistencia de 537 cepas de *Pseudomonas aeruginosa* a diversos fármacos. Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia Bacteriana en el Ecuador, mayo a diciembre de 1999**



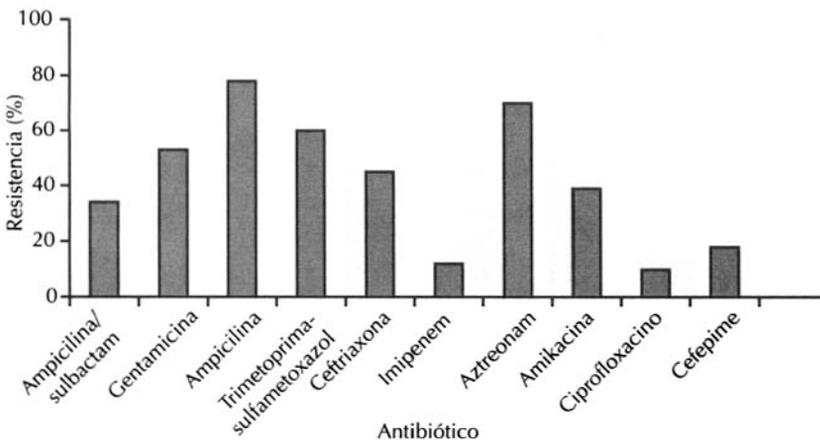
más baja fue la observada en relación con imipenem y cefepime (15%), ceftazidima (20%) y aztreonam (21%).

Las 316 cepas de *Acinetobacter* spp. fueron altamente resistentes a los antibióticos, principalmente a ampicilina (78%), trimetoprima-sulfametoxazol (60%), aztreonam (70%), ceftriaxona (45%) y gentamicina (53%);

presentaron una menor grado de resistencia a amikacina (39%), ampicilina/sulbactam (34%), cefepime (18%), imipenem (12%) y ciprofloxacino (10%). Las cifras de resistencia observada se presentan en la Figura 6.

La resistencia de las cepas de *Shigella* es un fenómeno mundial. En muchos países se han descrito porcentajes de resistencia muy altos

**FIGURA 6. Resistencia de 316 cepas de *Acinetobacter* spp. a diversos fármacos. Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia Bacteriana en el Ecuador, mayo a diciembre de 1999**



a los medicamentos antimicrobianos de uso corriente, como ampicilina, trimetoprima-sulfametoxazol y cloranfenicol (8). Además este microorganismo continúa siendo un agente etiológico importante en relación con el síndrome diarreico en el Ecuador y presenta una multiresistencia notable (9). La especie aislada con mayor frecuencia en este estudio fueron *S. flexneri*, seguida de *S. sonnei*; se encontraron muy escasas cepas de *S. boydii* y *S. dysenteriae*. Según los datos encontrados en la REDNARBEC, el problema es similar al resto del mundo, ya que la resistencia a la tetraciclina alcanza cifras de 96%, a ampicilina, 77%, a trimetoprima-sulfametoxazol, 70% y a cloranfenicol, 72%. En este estudio se encontró que las quinolonas continúan siendo una muy buena opción terapéutica para los adultos (los datos indican que la resistencia a estos fármacos es nula) (Figura 7).

Hasta el momento no se ha registrado resistencia a ampicilina, trimetoprima-sulfametoxazol, cloranfenicol, quinolonas y ceftriaxona en cepas de *Salmonella* sp.

Se encontró resistencia de 10% a la ampicilina entre las cepas de *Haemophilus influenzae* obtenidas del tracto respiratorio, mientras que las cepas biotipo b aisladas de líquido

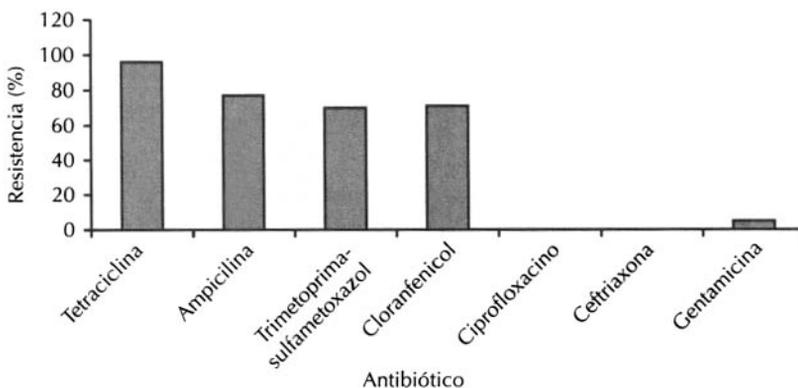
cefalorraquídeo presentaron 5% de resistencia a este medicamento  $\beta$ -lactámico. Esta última se ha mantenido en estos niveles desde 1994, año en que se notificó por primera vez este tipo de resistencia en el Ecuador (Figura 8).

En la Figura 9 se presenta la sensibilidad observada en cepas de *Klebsiella pneumoniae* en tres diferentes centros hospitalarios. El centro No. 2 presenta una gran número de cepas de *Klebsiella* productoras de BLEA y de alta resistencia a cefalosporinas de tercera generación. También observamos una variación significativa de patrones de sensibilidad (Figura 10) de las cepas de *Staphylococcus aureus* en tres centros hospitalarios.

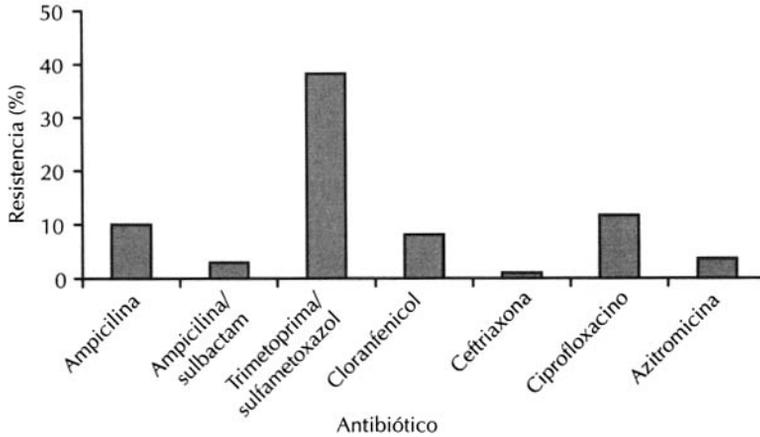
## DISCUSIÓN

Las cifras sobre resistencia bacteriana a los antimicrobianos en el Ecuador indican que este problema de salud pública afecta gravemente al país. Así se puede observar en los datos presentados sobre *S. aureus* resistente a la oxacilina, neumococos resistentes a penicilina, en el aumento creciente de la resistencia de bacilos gramnegativos a quinolonas y ce-

FIGURA 7. Resistencia de 41 cepas de *Shigella* sp. a diversos fármacos. Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia Bacteriana en el Ecuador, mayo a diciembre de 1999



**FIGURA 8. Resistencia a diversos fármacos de 164 cepas de *Haemophilus influenzae* aisladas de tracto respiratorio a diversos fármacos. Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia Bacteriana en el Ecuador, mayo a diciembre de 1999**



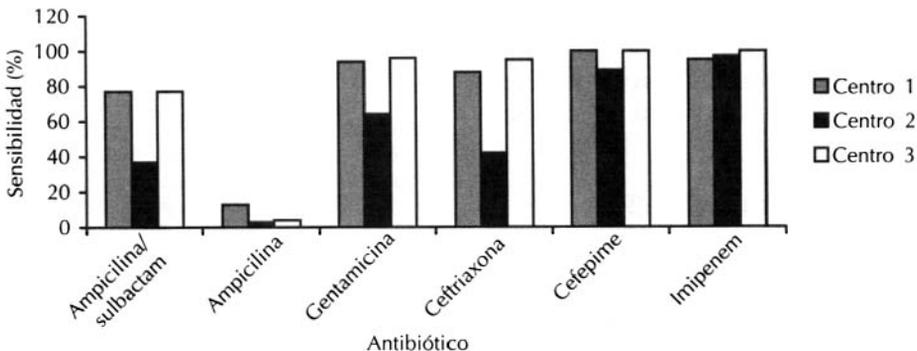
falosporinas y la aparición de enterococos resistentes a la vancomicina.

El establecimiento de un sistema de vigilancia de la resistencia de los agentes patógenos prevalentes en el Ecuador ha sido muy útil, no solo para conocer el grado de resistencia, sino también para determinar cuáles son las cepas bacterianas que están involucradas en mayor número en los procesos infecciosos en el ámbito hospitalario y de la comunidad. Los resultados presentados muestran que en el

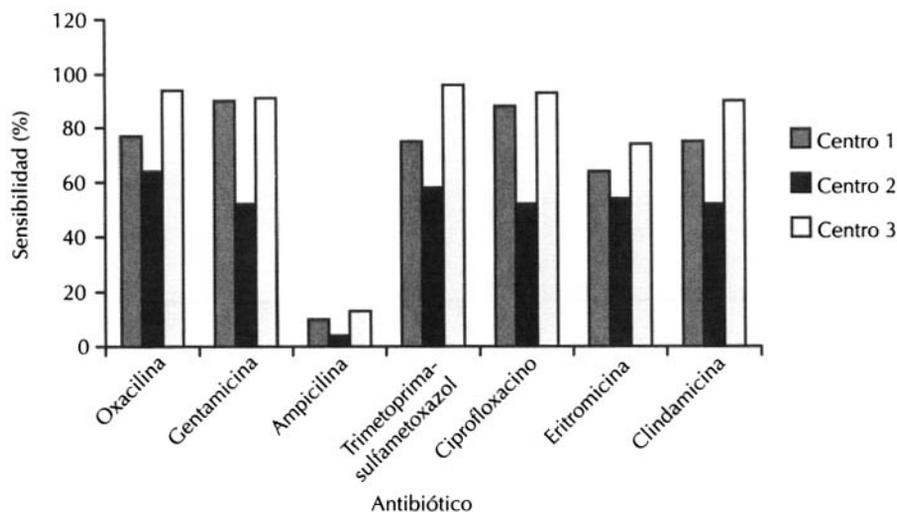
Ecuador las dos bacterias aisladas más comúnmente son *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*, que en conjunto constituyen 51,8% de los aislamientos notificados en este período. Estos datos concuerdan con los de otros programas nacionales de vigilancia (10).

La vigilancia también ha ayudado a establecer consenso en relación con los procedimientos microbiológicos que se utilizan en todos los centros participantes. Al utilizar el programa WHONET para la recopilación y

**FIGURA 9. Patrones de sensibilidad presentados por la cepa de *Klebsiella pneumoniae* en tres centros hospitalarios de la Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia Bacteriana en el Ecuador**



**FIGURA 10. Patrones de sensibilidad presentados por las cepas de *Staphylococcus aureus* en tres centros hospitalarios de la Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia Bacteriana en el Ecuador**



análisis de la información, ha sido posible crear una base de datos centralizada que permite detectar problemas de control de calidad en los laboratorios, corregirlos y superarlos. Principalmente, el sistema de vigilancia ha permitido identificar los perfiles de resistencia en cada unidad operativa y emitir recomendaciones sobre las mejores opciones terapéuticas, así como buscar estrategias para controlar la diseminación de la resistencia local y nacionalmente.

Es indispensable que este sistema de vigilancia se mantenga, pues los datos que se obtengan a lo largo del tiempo servirán para evaluar tendencias y variaciones de los agentes infecciosos y sus perfiles de resistencia. Esto a su vez promoverá la elaboración de políticas nacionales que ayuden directamente a contener el incremento de la resistencia.

## AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Thomas O'Brien, Laboratorio de Microbiología, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts (EUA), por el progra-

ma WHONET. A John M. Stelling, OMS/EMC por la capacitación en el manejo del programa WHONET. Al Dr. Carlos Cornejo, Director Médico de Laboratorios Pfizer y al Dr. Tito Vélez, Director Médico, Laboratorios Bristol Myers Squibb, por su apoyo. A la Sra. Silvia García por la digitación de los datos de la Red.

## REFERENCIAS

1. O'Brien TF. The global epidemic nature of antimicrobial resistance and the need of monitor and manage it locally. *CID* 1997; 24:32.
2. Levy SB. Multidrug resistance: a sign of the times. *N Engl J Med* 1998; 338:1376.
3. Schwartz B, Bell DM, Hughes JM. Preventing the emergence of antimicrobial resistance. *JAMA* 1997; 278:944.
4. Zurita J, Espinosa Y, Ayabaca J, Vásquez C. Resistencia bacteriana en Ecuador. *Revista Panamericana de Infectología* 1999; S1:41-44.
5. Zurita J, Espinosa Y, Pozo N. Evaluación de los patrones de sensibilidad frente a bacterias gramnegativas y positivas en un hospital de tercer nivel. *Revista Médica Vozandes* 1999; 12:17.
6. Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, et al. Antibiotic susceptibility testing by standardized single disk method. *Am J Clin Pathol* 1966; 45:493.
7. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: NCCLS 1998;18(1).

8. Sack R, Rahman M, Yunius M, Khan E. Antimicrobial resistance in organisms causing diarrheal disease. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 24(S1):102.
9. Zurita J. Etiología del síndrome diarreico en las distintas regiones del Ecuador. En: *Biopatología Andina y Tropical Ecuatoriana*. Tomo II; 1995:683.
10. Pfaller M, Jones R, Doern G, Sader H, et. al. Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens isolated from patients with blood stream infection in North and South America. SENTRY 1997. ICAAC. 1998.

# INFORME SOBRE RESISTENCIA BACTERIANA: ESTUDIO PILOTO EN SEIS CENTROS DE MÉXICO<sup>1</sup>

J. Sifuentes-Osornio,<sup>2</sup> J. Donís-Hernández,<sup>3</sup> J.L. Arredondo-García,<sup>4</sup>  
O. Escalante-Ramírez,<sup>5</sup> A. Macías,<sup>6</sup> J.M. Muñoz,<sup>5</sup> L. Ontiveros,<sup>7</sup>  
O. Novoa-Farías,<sup>4</sup> R. Rodríguez-Sandoval,<sup>2</sup> A.L. Rolón,<sup>1</sup>  
D.M. Soriano-Becerril<sup>3</sup> y J.C. Tinoco<sup>6</sup>

---

*En este artículo se resumen los hallazgos de un estudio piloto sobre la resistencia bacteriana en seis centros asistenciales ubicados en diversos estados de México. Se proporciona información correspondiente a 1996–1997 para las especies Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp., Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae y Haemophilus influenzae. Los aislamientos estudiados son de origen hospitalario y comunitario.*

*Se observó un aumento peligroso de la resistencia a las quinolonas entre los bacilos gramnegativos, especialmente E. coli y Klebsiella spp. También causa preocupación la resistencia de S. aureus a la oxacilina.*

## INTRODUCCIÓN

El incremento en el uso de antimicrobianos favorece la resistencia bacteriana en un inicio en el medio local; posteriormente, se puede extender a todo el mundo (1–3). El conocimiento de la información sobre la resistencia a los antimicrobianos ayuda al médico clínico a tomar mejores decisiones en cuanto a la se-

lección empírica del fármaco (4–6). En México no se contaba con datos globales sobre resistencia bacteriana, por lo cual, en 1996 se inició la recolección de datos por invitación a los principales centros hospitalarios del país que cuentan con todas las normas de control de calidad aceptadas.

## MÉTODO

Durante los dos primeros años se obtuvo información en seis centros hospitalarios acerca de 17.269 aislados clínicos, que incluyen *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y

<sup>1</sup>Fuente: *Revista Panamericana de Infectología* 1999 (supl. 1 mayo):S45–S47. Se publica con permiso de la Asociación Panamericana de Infectología.

<sup>2</sup>Instituto Nacional de la Nutrición, México, D.F., México.

<sup>3</sup>Hospital Español de México, México, D.F., México.

<sup>4</sup>Instituto Nacional de Perinatología, México, D.F., México.

<sup>5</sup>Nuevo Sanatorio Durango, Durango.

<sup>6</sup>Hospital Regional de León, Guanajuato, México.

<sup>7</sup>Hospital General de Durango, Durango, México.

*Haemophilus influenzae*, gérmenes centinela que se utilizan para la vigilancia de la resistencia a los fármacos antimicrobianos en diversas regiones del mundo.

Los centros que enviaron su información cuentan con control de calidad interno y externo; para la identificación de las bacterias y la determinación de su sensibilidad a los medicamentos se siguieron las recomendaciones del Comité Nacional de Estándares de Laboratorios Clínicos (National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS).

La recolección de datos se inició en enero de 1996. El análisis que se presenta aquí incluye los datos de 1996 y 1997.

## RESULTADOS

Los Cuadros 1 a 6 muestran el total de aislados clínicos, que se dividen en 8.371 obtenidos de enfermos hospitalizados y 8.750 de enfermos ambulatorios. Observamos que entre los aislados de *E. coli* obtenidos de la comunidad (Cuadro 1), la resistencia a ampicilina

fue de más de 50% y a ciprofloxacino, de más de 20%. En cuanto a las cepas de *Klebsiella pneumoniae* la resistencia fue superior a 60% para ampicilina en el total de aislados. La resistencia a ceftriaxona fue de 19% en aislamientos nosocomiales (Cuadro 2).

En relación con los aislados nosocomiales de *P. aeruginosa* (Cuadro 3) la resistencia fue de más de 30% a ceftazidima, a los aminoglucósidos fue superior a 40% y a las quinolonas, de más de 30%. En aislados comunitarios, la resistencia de *P. aeruginosa* a los aminoglucósidos fue superior a 30% y a ciprofloxacino, mayor de 40%.

Las cepas de *Acinetobacter* spp. presentaron resistencia a ceftazidima, aminoglucósidos y quinolonas superior a 35% (Cuadro 4), y las de *Staphylococcus aureus* resistencia a oxacilina de más de 15% en aislados hospitalarios, y de menos de 10% en los aislados comunitarios (Cuadro 5); la resistencia a ciprofloxacino fue superior a 10% en el hospital.

En cuanto a *Streptococcus pneumoniae* (Cuadro 6), se observó menos de 10% de resistencia a penicilina. Entre las cepas de *Haemophilus*

**CUADRO 1. Resistencia (porcentual) de aislados de *Escherichia coli* a diversos antimicrobianos, según su origen en la comunidad u hospital, estudio piloto en seis centros de México, 1996 y 1997**

Fármaco antimicrobiano	Resistencia (%)			
	Comunitaria		Nosocomial	
	1996 (N = 3437)	1997 (N = 2192)	1996 (N = 1565)	1997 (N = 2317)
Ampicilina	63	63	43	68
Amoxicilina/ clavulanato	7	9	17	24
Ampicilina/ sulbactam	18	11	21	28
Cefalotina	49	32	29	35
Cefotaxima	5	1	2	5
Ceftriaxona	4	1	5	4
Ceftazidima	3	2	9	5
Imipenem	1	1	1	2
Gentamicina	7	11	18	18
Amikacina	2	2	21	6
Trimetoprima/ sulfametoxazol	55	55	44	61
Ciprofloxacino	21	25	15	24
Norfloxacino	17	28	14	19

**CUADRO 2. Resistencia (porcentual) de aislados de *Klebsiella pneumoniae* a diversos antimicrobianos, según su origen en la comunidad u hospital, estudio piloto en seis centros de México, 1996 y 1997**

Fármaco antimicrobiano	Resistencia (%)			
	Comunitaria		Nosocomial	
	1996 (N = 267)	1997 (N = 211)	1996 (N = 433)	1997 (N = 587)
Ampicilina	80	78	77	85
Amoxicilina/ clavulanato	12	14	30	40
Ampicilina/ sulbactam	14	12	39	33
Cefalotina	17	23	48	46
Cefotaxima	13	11	25	20
Ceftriaxona	19	5	22	19
Ceftazidima	12	8	19	17
Imipenem	2	4	4	5
Gentamicina	13	14	32	24
Amikacina	6	3	30	24
Trimetoprima/ sulfametoxazol	27	49	42	52
Ciprofloxacino	6	29	9	5
Norfloxacino	5	30	5	6

**CUADRO 3. Resistencia (porcentual) de aislados de *Pseudomonas aeruginosa* a diversos antimicrobianos, según su origen en la comunidad u hospital, estudio piloto en seis centros de México, 1996 y 1997**

Fármaco antimicrobiano	Resistencia (%)			
	Comunitaria		Nosocomial	
	1996 (N = 164)	1997 (N = 184)	1996 (N = 505)	1997 (N = 939)
Ceftazidima	25	30	42	31
Ticarcilina/ clavulanato	5	34	10	34
Piperacilina	15	28	33	26
Cefoperazona	25	42	29	19
Imipenem	23	13	17	18
Gentamicina	41	36	51	43
Amikacina	33	32	41	37
Ciprofloxacino	43	40	26	35

**CUADRO 4. Resistencia (porcentual) de aislados de *Acinetobacter* spp. a diversos antimicrobianos, según su origen en la comunidad u hospital, estudio piloto en seis centros de México, 1996 y 1997**

Fármaco antimicrobiano	Resistencia (%)			
	Comunitaria		Nosocomial	
	1996 (N = 79)	1997 (N = 32)	1996 (N = 160)	1997 (N = 231)
Amoxicilina/ clavulanato	9	20	60	36
Cefotaxima	7	15	50	42
Ceftazidima	4	11	35	37
Gentamicina	19	13	54	33
Amikacina	4	19	45	35
Imipenem	4	9	4	2
Ciprofloxacino	11	13	35	32

**CUADRO 5. Resistencia (porcentual) de aislados de *Staphylococcus aureus* a diversos antimicrobianos, según su origen en la comunidad u hospital, estudio piloto en seis centros de México, 1996 y 1997**

Fármaco antimicrobiano	Resistencia (%)			
	Comunitaria		Nosocomial	
	1996 (N = 499)	1997 (N = 391)	1996 (N = 508)	1997 (N = 1126)
Oxacilina	4	10	16	22
Vancomicina	–	–	–	–
Gentamicina	11	6	10	15
Trimetoprima/ sulfametoxazol	3	13	9	14
Ciprofloxacino	8	12	10	25

**CUADRO 6. Número de cepas de *Streptococcus pneumoniae* y porcentaje de resistencia a penicilina según tipo de infección, estudio piloto en seis centros hospitalarios de México, 1996 y 1997**

Tipo de infección	1996		1997	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
Adultos invasivos	48	4	37	5
Adultos colonizantes	16	–	52	–
Niños invasivos	35	–	82	–
Niños colonizantes	119	–	286	1

*influenzae* se observó que 30% eran productoras de  $\beta$ -lactamasa.

La resistencia a ciprofloxacino observada en los aislados de *E. coli* probablemente sea consecuencia del aumento de la administración de quinolonas a los enfermos ambulatorios, de acuerdo con datos proporcionados por los participantes. La resistencia a cefalosporinas de tercera generación observada entre las cepas de *Klebsiella* sugiere que estas son productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido. La resistencia notificada en relación con los aislados de *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* de pacientes hospitalizados demuestra la presencia de diferentes mecanismos de resistencia en gérmenes expuestos a un variado número de antimicrobianos. En este estudio, la resistencia notificada de *S. aureus* a oxacilina no representó un problema epidemiológico.

La resistencia a penicilina del neumococo fue baja, lo cual podría responder al tamaño de la muestra. La producción de  $\beta$ -lactamasa

por las cepas de *Haemophilus influenzae* no fue alta.

Actualmente participan en el programa 13 centros, todos los cuales mantienen un control de calidad estricto, con supervisión externa y un centro de referencia.

## CONCLUSIÓN

Se observa aumento peligroso de la resistencia a las quinolonas entre los bacilos gramnegativos, particularmente *E. coli* y *Klebsiella* spp. Asimismo, es preocupante la resistencia de *Staphylococcus aureus* a oxacilina. Por otra parte, la prevalencia de la resistencia a penicilina del neumococo aislado de infección bien definida permanece baja.

## REFERENCIAS

1. Schwartz B, Bell DM, Hughes JM. Preventing the emergence of antimicrobial resistance. *JAMA* 1997; 278:944.

2. Levy SB. Multidrug resistance: a sign of the times. *N Engl J Med* 1998; 338:1376.
3. Hiramatsu K. Vancomycin resistance in staphylococci. *Drug Resistance Updates* 1998;1:135.
4. O'Brien TF. The global epidemic nature of antimicrobial resistance and the need of monitor and manage it locally. *Clin Infect Dis* 1997;24:32.
5. O'Brien TF, Stilling JM. WHONET: an information system for monitoring antimicrobial resistance. *Emerg Inf Dis* 1995; 1: 66
6. Steffensen FH, Schonheyder HC, Mortensen JT et al. Changes in reimbursement policy for antibiotics and prescribing patterns in general practice. *Clin Microbiol Infect* 1997;3:653.

# VIGILANCIA DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS EN PARAGUAY

Wilma Basualdo<sup>1</sup> y Antonio Arbo-Sosa<sup>2</sup>

---

*La resistencia bacteriana a los antibióticos representa un problema creciente y grave para los países en desarrollo. El Paraguay no escapa de esta situación, como lo demuestra la existencia de un alto grado de resistencia a los antibióticos entre patógenos provenientes de la comunidad y de origen nosocomial. Así, más de 70% de las cepas de Shigella aisladas de casos de diarrea en niños son actualmente resistentes a ampicilina, trimetoprima-sulfametoxazol y cloranfenicol. Igualmente, 33% y 25% de las cepas de H. influenzae tipo b estudiadas han exhibido resistencia a la ampicilina y al cloranfenicol, respectivamente, con una resistencia combinada a ambos antibióticos de 11%. De las cepas de Streptococcus pneumoniae aisladas de casos de enfermedad invasiva, 24% son actualmente resistentes a penicilina. El comportamiento de la susceptibilidad de agentes patógenos nosocomiales es aún más grave. Acinetobacter sp. exhibió alto patrón de resistencia frente a cefotaxima (86%), ceftazidima (70%) y ciprofloxacino (58%), que llegó a 10% frente al imipenem. Asimismo, en el caso de Klebsiella pneumoniae, 60% de las cepas fueron resistentes a cefotaxima, 44% a ceftazidima y 22% a ciprofloxacino. Finalmente, de las cepas de Pseudomonas aeruginosa estudiadas, 56% resultó resistente a piperacilina, 48% a cefoperazona, 27% y 28% a ceftazidima y ciprofloxacino, respectivamente, y 15% a imipenem.*

## INTRODUCCIÓN

Si bien el incremento de la resistencia bacteriana a los antibióticos recibe atención considerable en los países del primer mundo, no ocurre lo mismo en los países de América Latina, donde las tasas de resistencia bacteriana son altas (1-4). El problema se agrava en los países menos desarrollados, donde la frecuen-

cia de las infecciones, principalmente respiratorias y gastrointestinales, las ubica entre las principales causas de morbilidad y mortalidad, especialmente entre los niños (2, 3, 5, 6). Varios factores contribuyen al problema de la elevada prevalencia de infecciones en estas latitudes: la carencia de condiciones sanitarias mínimas (como agua potable), la falta adecuada de disposición de excretas, la ausencia de conocimientos sanitarios de parte de la comunidad y la dificultad en el acceso a los centros de atención primaria de la salud. Frente a esta situación de mayor frecuencia de infecciones y el consecuente uso elevado de fármacos antimicrobianos, se produce el triple fenómeno de uso exagera-

<sup>1</sup> Pediatra Microbióloga, Jefe de Laboratorio de Investigación en Bacteriología, Instituto de Medicina Tropical, Asunción, Paraguay.

<sup>2</sup> Pediatra Infectólogo, Maestro en Ciencias Médicas, Jefe de Servicio de Pediatría, Instituto de Medicina Tropical, Asunción, Paraguay.

do, uso inadecuado y la falta de antibióticos cuando efectivamente se los requiere. Además, el expendio de antibióticos (uno de los productos farmacéuticos de mayor impacto ambiental) habitualmente sin ningún control profesional (dado que no se exige la prescripción médica para conseguirlos), junto con el descontrolado uso de antibióticos en animales, constituye un medio donde los diferentes agentes bacterianos son expuestos a una gran presión de selección, con la consiguiente emergencia de gérmenes resistentes a diferentes antibióticos (2-6).

El objetivo del presente trabajo es analizar la situación de la resistencia de algunos agentes patógenos bacterianos de importancia clínica en el Paraguay.

## MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó una revisión retrospectiva (1995 a 1998) de la información disponible en el Instituto de Medicina Tropical del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (IMT) sobre la sensibilidad in vitro de gérmenes hallados en la comunidad (*Shigella*, *Salmonella*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*) y gérmenes gramnegativos nosocomiales (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Klebsiella pneumoniae*).

## RESULTADOS

### Resistencia bacteriana entre agentes patógenos de la comunidad

#### *Agentes patógenos entéricos*

Las especies de *Shigella* se caracterizan por constituir uno de los microorganismos en que los antibióticos han ejercido, a través del tiempo, una enorme presión selectiva, y han demostrado una progresiva adquisición de resistencia a los antibióticos (6-11). En América Latina, la shigelosis es endémica y produce de 8% a 12% de los episodios de diarrea y cerca

de 50% de los cuadros de disentería que requieren hospitalización (5, 12, 13). En el Paraguay, esta enfermedad representa una de las infecciones bacterianas del tracto gastrointestinal de mayor impacto en la morbi-mortalidad entre los niños (14, 15).

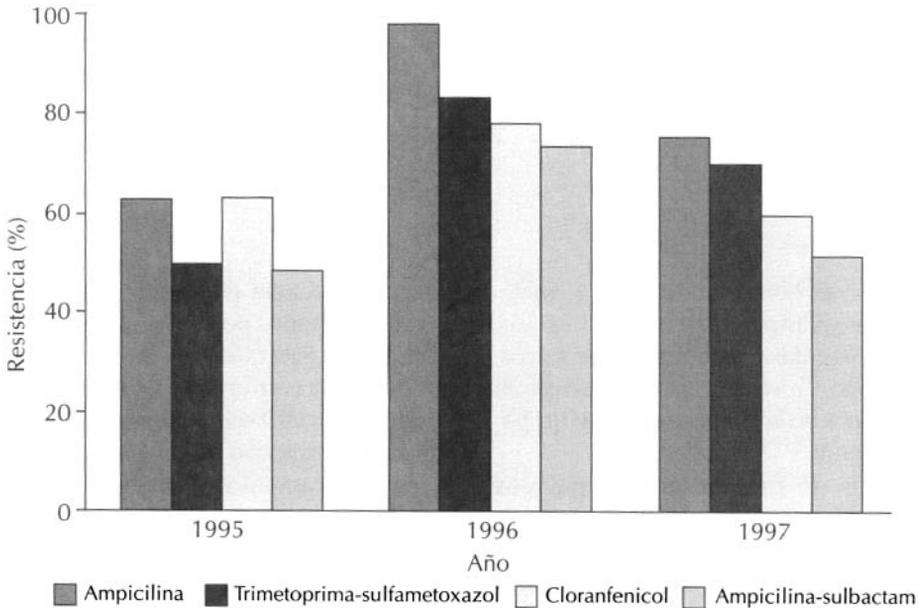
Las especies *S. flexneri* y *S. sonnei* predominan en el Paraguay (14, 15). Estudios de sensibilidad de cepas de *Shigella* realizados en el período comprendido entre 1995 y 1997 mostraron que menos de 30% de esas cepas eran sensibles a la ampicilina, trimetoprima-sulfametoxazol y cloranfenicol (Figura 1). Por otra parte, se constató una resistencia al ácido nalidíxico que no supera 2%; no hubo cepas resistentes a cefalosporinas de tercera generación ni a fluoroquinolonas (16). Sin embargo, recientemente otra institución hospitalaria nacional informó una resistencia de 4% a cefalosporinas de tercera generación (17).

Las salmonelas, excepto *Salmonella typhi*, se aíslan en 5% de los casos de diarrea disintérica que afectan a niños menores de 2 años de edad en el Paraguay (14). Igualmente, se han observado brotes epidémicos ocasionales relacionados con la ingestión de alimentos contaminados. En el IMT se ha observado una sensibilidad relativamente constante a los antibióticos de las cepas de *Salmonella* aisladas en casos de diarrea de la comunidad. De las 40 cepas estudiadas entre los años 1995 y 1997, 2 (5%) fueron resistentes a ampicilina, 3 (7%) a trimetoprima-sulfametoxazol y ninguna mostró resistencia a cloranfenicol, cefotaxima o ciprofloxacino.

#### *Agentes patógenos invasivos*

El perfil de susceptibilidad antimicrobiana de 52 cepas de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) aisladas de niños con meningitis bacteriana (80%) y neumonía (20%) mostró que 32,7% de las cepas eran resistentes a la ampicilina y 25,0%, resistentes al cloranfenicol. Por otra parte, 11,5% presentaron resistencia combinada a ambos medicamentos. Ninguna de las cepas estudiadas fue resistente a cefalosporinas de tercera generación (18, 19).

**FIGURA 1. Resistencia (%) de 205 cepas de *Shigella* sp. a los antimicrobianos, Paraguay, 1995 a 1997**



El principal agente etiológico de las neumonías complicadas es *Streptococcus pneumoniae*, que también ocupa el segundo lugar como causa de meningitis bacteriana aguda en niños menores de 5 años de edad en el Paraguay.

Un estudio sobre sensibilidad a diferentes antibióticos de cepas de *S. pneumoniae* aisladas de pacientes con enfermedad neumocócica invasiva mostró que 23,6% (N=17) de las cepas eran resistentes a la penicilina por el método de Kirby-Bauer. Al determinar la concentración inhibitoria mínima (CIM) por E-test de las 17 cepas resistentes a penicilina, 13 tuvieron una CIM  $\geq 1 \mu\text{g/mL}$  (*S. pneumoniae* no susceptible a penicilina) y 4 exhibieron una CIM igual a  $2 \mu\text{g/mL}$  (*S. pneumoniae* resistente a penicilina). Igualmente, 1 de las 4 cepas resistentes a penicilina fue también resistente a cefotaxima y 3 lo fueron al cloranfenicol. Ninguna de estas cepas presentó resistencia a vancomicina. Al analizar la frecuencia de los aislamientos de *S. pneumoniae* con susceptibilidad disminuida a penicilina y su relación con el grupo de edad del cual provinieron las

muestras, de las 50 cepas de *S. pneumoniae* provenientes de niños con enfermedad invasiva, 12 cepas no fueron susceptibles a penicilina (CIM  $\geq 0,1 \mu\text{g/mL}$ ) y 3 cepas fueron resistentes a penicilina (CIM de  $2 \mu\text{g/mL}$ ); entre las cepas provenientes de adultos, se encontró 1 cepa no susceptible a penicilina (CIM de  $1 \mu\text{g/mL}$ ) y 1 cepa resistente a penicilina (CIM de  $2 \mu\text{g/mL}$ ) ( $p < 0,05$ ).

### Resistencia de agentes patógenos nosocomiales

Las infecciones nosocomiales se asocian a una elevada morbilidad, aumentan los costos operativos en los hospitales por la necesidad de usar antibióticos y procedimientos más costosos, y prolongan la estancia hospitalaria de los enfermos infectados. En el Paraguay, más de 50% de los pacientes hospitalizados en las unidades de cuidado intensivo experimentan uno o más episodios de infección nosocomial (20). Su etiología es muy variada, pero predominan las bacterias gramnegativas,

**CUADRO 1. Porcentaje de resistencia in vitro de bacilos gramnegativos nosocomiales, Asunción, Paraguay**

Agente infeccioso	Antibiótico							
	Pip	Cef	Cft	Cfz	Imp	Cip	Amk	Sul/cpf
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=100)	56	48	98	27	15	28	39	18
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=50)	76	76	60	44	0	22	38	25
<i>Acinetobacter</i> sp. (n=50)	92	92	86	70	10	58	62	30

Pip = piperacilina; Cef = cefoperazona; Cft = cefotaxima; Cfz = ceftazidima; Imp = imipenem; Cip = ciprofloxacino; Amk = amikacina; Sul/cpf = sulbactam/cefoperazona

tales como *Pseudomonas*, *Klebsiella* y *Acinetobacter*, los cocos grampositivos, como *Staphylococcus aureus*, coagulasa negativo y enterococos, y hongos, como *Candida albicans*. La especie *Stenotrophomonas maltophilia* constituye un patógeno emergente.

En estudios de bacilos gramnegativos nosocomiales provenientes de diferentes unidades de cuidados intensivos de Asunción, se constató un alto grado de resistencia in vitro a diferentes antimicrobianos estudiados (21). Sin embargo, los fármacos imipenem, ciprofloxacino y cefoperazona/sulbactam fueron activos contra más de 75% de las cepas de *K. pneumoniae*. Por otra parte, imipenem y cefoperazona/sulbactam fueron activos contra los aislamientos de *Acinetobacter* (90% y 70% respectivamente); este microorganismo a su vez mostró un perfil de resistencia alta frente a ciprofloxacino y otros antibióticos. Finalmente, imipenem y cefoperazona/sulbactam fueron los antimicrobianos más eficaces contra el género *Pseudomonas* (85% y 82%, respectivamente) (22) (Cuadro 1).

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se presenta el perfil de susceptibilidad de diferentes agentes bacterianos a los antimicrobianos utilizados con mayor frecuencia en el Paraguay. Así se demuestra la existencia de un elevado nivel de resistencia a los antibióticos entre los agentes patógenos provenientes tanto de la comunidad como de origen nosocomial. Uno de los principales factores implicados en la escalada

de la resistencia es el uso incorrecto de los antimicrobianos por parte de los médicos que prescriben. El 90% del consumo de antibióticos se da en la comunidad, con índices escalofriantes de utilización inapropiada y un crecimiento vertiginoso de la resistencia bacteriana a los medicamentos (1-4). Recientemente, un estudio demostró que 60% de los pacientes pediátricos con infección respiratoria vistos en la consulta ambulatoria en un centro de tercer nivel reciben antibióticos (A. Arbo, comunicación personal). Otro factor que influye sobremanera en el problema es el acceso irrestricto de la población a los antibióticos, ya que en el Paraguay, al igual que en otros países, los antibióticos son de venta libre y no se requiere receta médica para conseguirlos.

Resulta interesante comprobar que los mayores logros de los programas de uso apropiado de antibióticos se han obtenido en países con sistemas de salud que favorecen la atención primaria.

Frente a la dramática realidad, el trabajo multidisciplinario que incluya a médicos de atención primaria, clínicos, pediatras, farmacólogos clínicos, farmacéuticos, microbiólogos e infectólogos es el único camino posible y lógico a seguir, siendo esta respuesta múltiple y organizada la que rendirá los mejores resultados en los programas que impulsemos para mejorar el uso de los antimicrobianos en nuestros países.

## REFERENCIAS

- O'Brien TF. The global epidemic nature of antimicrobial resistance and the need to monitor and manage it locally. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (Suppl 1): S2-8.

2. Kunin CM. Resistance to antimicrobial drugs—a worldwide calamity. *Ann Intern Med* 1993; 118:557–561.
3. Ponce de León RS. Nosocomial Infection Control in Latin America. We have to start now. *Infection Control* 1984; 5:511–512.
4. Gold HS, Moellering RC Jr. Antimicrobial—drug resistance. *N Engl J Med* 1996; 335: 1445–1453.
5. Prado V, O’Ryan M. Acute gastroenteritis in Latin America. *Infect Dis Clin North Am* 1994; 8 (1):77–106.
6. Casellas JM, Guzman-Blanco M, Pinto ME. The sleeping giant. Antimicrobial resistance. *Infect Dis Clin North Am* 1994; 8 (1):29–45.
7. Brito-Alayon NE, Blando AM, Monzón-Moreno C. Antibiotic resistance patterns and plasmid profiles for *Shigella* sp. isolated in Córdoba, Argentina. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34:253–259.
8. Tiemens KM, Shipley PL, Correia RA, Shields DS, Guerrant RL. Emergence of sulfamethoxazole-trimethoprim resistant *Shigella flexneri* in Northeastern Brazil. *Arq Gastroenterol* 1985; 22 (49):162–165.
9. Lima A, Lima NL, Pinho MC, Barros EA, Teixeira MJ, Martins MC, Guerrant RL. High frequency of strains multiply resistant to ampicillin, trimetoprim-sulfamethoxazole, streptomycin, chloramphenicol and tetracycline isolated from patients with shigellosis in Northeastern Brazil during the period 1988 to 1993. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:256–259.
10. Prieto G, Martínez A, Cepeda I de. Prevalencia y evolución de la resistencia en *Shigella* aisladas en Venezuela. *Rev Microb* 1985; 16 (2):101–112.
11. Bennis ML, Salam MA, Hossain MA, Myaux J, Khan EH, Chakraborty J, et al. Antimicrobial resistance of *Shigella* isolates in Bangladesh, 1983–1990: increasing frequency of strains multiply resistant to ampicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole, and nalidixic acid. *Clin Infect Dis* 1992; 14:1055–1060.
12. Ferreccio C, Prado V, Ojeda A, Cayazo M, Abrego P, Guers L, Levine MM. Epidemiologic patterns of acute diarrhea and endemic *Shigella* infections in children in a poor periurban setting in Santiago, Chile. *Am J Epidemiol* 1991; 134 (6):614–627.
13. Boehme C, Rodríguez G, Illesca V, Reydet P, Serra J. Shigellosis infantil en la IX región: aspectos clínicos, epidemiológicos y estudio de sensibilidad. *Rev Med Chile* 1992; 120:1261–1266.
14. Basualdo W, Arbo A, Vega de Rojas G, Jojet S, Campos A, Lovera D, y cols. Etiología bacteriana de la diarrea aguda en niños menores de 2 años. *Pediatría (Paraguay)* 1996; 23 (Supl II):50.
15. Basualdo W, Moreira V, Vega de Rojas G, Campos A, Arbo A. Shigellosis en niños menores de 2 años. *Pediatría (Paraguay)* 1996; 23 (Supl II):52.
16. Moreira V, Basualdo W, Campos A, Arbo A. Perfil de resistencia antimicrobiana de *Shigella* sp. *Revista Paraguaya Infectología* 1997; 2 (Supl) noviembre: TL2.
17. Casellas JM, Laspina F, Báez E. Evolución de la resistencia antibiótica en *Shigella* durante el periodo 1992–1997: análisis de 410 cepas. *Revista Paraguaya Infectología* 1997; 2 (Supl) noviembre: TL 6.
18. Allende I, Velázquez J, Arbo A. Sensibilidad de cepas de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) causantes de meningitis bacteriana aguda (MBA) en el Instituto de Medicina Tropical. *Pediatría (Paraguay)* 1994; 21(Supl):180.
19. Allende I, Velázquez J, Arbo A. *Haemophilus influenzae* tipo b resistente a ampicilina y/o cloranfenicol: marcador fenotípico de mayor virulencia. Libro de Resúmenes VII Congreso Panamericano de Infectología, VI Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica y II Congreso Colombiano de Infectología; Cartagena de Indias, Colombia 1995;41.
20. Bogado N, Jiménez J, Doldán O, Arbo A. Sepsis nosocomial en una UCI. *Pediatría (Paraguay)* 1995; 22 (Supl).
21. Basualdo W, Campos A, Fariña N, Sosa E, Cuevas O, Riera E, y cols. Susceptibilidad in vitro de bacilos gramnegativos: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sp., y *Klebsiella pneumoniae* nosocomiales. *BJID* 1997; 1 (Supl 1):TL 38.
22. Basualdo W, Fariña N, de Zaracho M. Resistance to antibiotics of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* strains in Paraguay. 37 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1997. Toronto, Canadá.

# RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS DE CEPAS DE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* EN URUGUAY: 12 AÑOS DE MONITOREO

Teresa Camou,<sup>1</sup> Rosario Palacio,<sup>1</sup> Gabriela Algorta,<sup>2</sup>  
Laura Pive<sup>3</sup> y María Hortal<sup>1</sup>

---

En Uruguay, la especie *Streptococcus pneumoniae* constituye el agente bacteriano aislado con mayor frecuencia de infecciones invasivas adquiridas en la comunidad.

En este estudio se analizaron los resultados de 12 años de vigilancia de cepas de *Streptococcus pneumoniae* invasivas recuperadas de niños y adultos, para determinar la evolución en el tiempo de la resistencia a nueve antibióticos.

Los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* de infecciones sistémicas de niños menores de 5 años ( $n = 402$ ) y mayores de esa edad y de adultos ( $n = 234$ ) fueron referidos al Departamento de Laboratorios de Salud Pública para completar su caracterización: tipificación por reacción de "Quellung" y antibiograma por disco de difusión (oxacilina, trimetoprima/sulfametoxazol, eritromicina, cloranfenicol, tetraciclina, rifampicina y vancomicina). A las cepas resistentes a oxacilina se les determinó la concentración inhibitoria mínima para penicilina, cefotaxima y ceftriaxona.

Durante el período de 1987 a 1993, los porcentajes de resistencia a los fármacos  $\beta$ -lactámicos no excedieron de 5%, pero a partir de 1994, se observó un marcado aumento de la resistencia a la penicilina que fue mayor en los niños de menor edad (24,4%), que en el resto de los niños y en los adultos (13,5%). En los años siguientes, la resistencia en el primer grupo continuó en ascenso (máximo 44% en 1996) mientras que en el segundo grupo solo alcanzó 14%. A partir de 1994, la mayor parte de las cepas no susceptibles pertenecían al serotipo capsular 14 y mostraban patrones de resistencia con concentraciones inhibitorias mínimas para penicilina de 1,0–2,0 mg/L, para cefotaxima y ceftriaxona, de 0,5–2,0 mg/L, y resistencia a trimetoprima/sulfametoxazol, pero susceptibilidad a todos los demás antibióticos ensayados. Estudios moleculares posteriores revelaron la aparición de un clon importado al Uruguay desde el sur de Europa a comienzos de la década de 1990. De los 636 aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* estudiados ninguno tuvo susceptibilidad disminuida a rifampicina ni a vancomicina.

<sup>1</sup>Departamento de Laboratorios, Unidad de Microbiología, Ministerio de Salud Pública. Correspondencia: Avda. 8 de Octubre 2720, Montevideo 11.600, Uruguay. Fax (598 2) 710-2017. E-mail mhortal@st.com.uy

<sup>2</sup>Hospital Pereira Rossell, Ministerio de Salud Pública, Montevideo, Uruguay.

<sup>3</sup>Casa de Galicia e IMPASA, Montevideo, Uruguay.

Los resultados analizados revelaron un aumento muy pronunciado y progresivo de la resistencia a los fármacos  $\beta$ -lactámicos en los aislamientos de lactantes y preescolares, lo que llevó a cuestionar las prácticas terapéuticas tradicionales. En vista de la situación imperante, el monitoreo de la susceptibilidad a los antibacterianos es fundamental para un adecuado manejo terapéutico de las infecciones neumocócicas en niños y adultos.

## INTRODUCCIÓN

En el Uruguay, como en otras regiones, *Streptococcus pneumoniae* (*S pn*) es el agente que se aísla con mayor frecuencia de infecciones invasivas adquiridas en la comunidad (1). La neumonía bacteriémica y la meningitis neumocócica son cuadros frecuentes, con morbilidad y mortalidad alta en pacientes uruguayos de todas las edades, pero afectan fundamentalmente a los niños menores de 2 años de edad y a los adultos mayores de 65 años de edad (2, 3).

La emergencia de cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina y otros antibióticos es actualmente un problema grave en vastas regiones del mundo (4).

El primer aislamiento clínico de cepas de *Streptococcus pneumoniae* no susceptible a penicilina fue descrito en Papua Nueva Guinea en 1967 (5). Luego de dos años de hallazgos esporádicos, en Sudáfrica se notificó un brote por *Streptococcus pneumoniae* multirresistente (6). Posteriormente, la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a penicilina y a otros fármacos  $\beta$ -lactámicos se extendió universalmente.

La prevalencia de cepas no susceptibles muestra correlación con el consumo de antimicrobianos. En Europa, países como Gran Bretaña y Alemania, donde el uso de antibióticos está fuertemente controlado y restringido, los porcentajes de resistencia son bajos. Por el contrario, en Francia y España, las altas frecuencias de resistencia coinciden con un consumo alto e irrestricto de antimicrobianos (7).

Los procesos biológicos responsables de que haya surgido y se haya extendido la resistencia a los  $\beta$ -lactámicos fueron, en primer término, la alteración en pasos sucesivos de los

genes que codifican proteínas de síntesis de la pared celular, con la consiguiente pérdida de su afinidad natural por el medicamento y, posteriormente, la diseminación geográfica de clones resistentes que dieron al problema una dimensión universal (8). Finalmente, la presión selectiva ejercida por el uso de  $\beta$ -lactámicos, variable en cada región, dificultó o facilitó esa extensión.

Es de particular interés destacar el caso de Islandia, donde la prevalencia de cepas resistentes a penicilina pasó de ser nula hasta 1988, a cerca de 20% en 1993. Esto se debió a la importación de un clon español multirresistente, serotipo 6B. Dado que Islandia es un país con un fuerte control del uso de fármacos  $\beta$ -lactámicos, se atribuyó esa evolución a la presión selectiva ejercida por antibióticos de otras familias (9).

En la era anterior a los antibióticos, la mortalidad asociada a la neumonía por *Streptococcus pneumoniae* alcanzaba aproximadamente 20%, la de bacteriemia, 50% y la de meningitis, entre 80% y 100% (10). En el caso de las meningitis neumocócicas, se ha demostrado repetidamente la correlación entre la resistencia a la penicilina y cefalosporinas de tercera generación y la evolución clínica desfavorable (11); sin embargo, en las neumonías la repercusión del problema continúa evaluándose. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos han exhortado a mantener la vigilancia, ya que algunos estudios estarían indicando un aumento de la mortalidad entre los casos producidos por cepas resistentes (12). Sin embargo, en Argentina y Uruguay, un análisis retrospectivo en el que se compararon 99 neumococcias por *Streptococcus pneumoniae* no susceptibles con 175 casos ocasionados por

cepas susceptibles tratadas con  $\beta$ -lactámicos no mostró diferencias significativas en la evolución de la enfermedad (13).

Desde 1987, en el Uruguay se ha mantenido la vigilancia de las infecciones neumocócicas invasivas en niños y adultos, con especial hincapié en la determinación de la susceptibilidad de las cepas de *Streptococcus pneumoniae*. En el presente trabajo se presentan los resultados de 12 años de monitoreo en los que se comprobó un aumento progresivo de la resistencia a penicilina y cefalosporinas de las cepas aisladas en esos procesos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Colección de cepas de *Streptococcus pneumoniae*

Entre 1987 y 1998, el Departamento de Laboratorios de Salud (DLS) recibió 636 cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de cuadros invasivos provenientes de instituciones de salud públicas y privadas de todo el país. Estas cepas se analizaron en dos grupos separados: las provenientes de niños de hasta 5 años de edad ( $n = 402$ ) y las de pacientes de 6 años y más de edad ( $n = 234$ ), a las que nos referiremos como adultos. Solo se incluyeron muestras de sitios normalmente estériles, como sangre, líquido cefalorraquídeo, exudado peritoneal y pleural, entre otros. En los niños, el cuadro clínico predominante fue la neumonía (68%), seguido por meningitis (20%) y otros procesos (12%), tales como sepsis, bacteriemias sin foco aparente, peritonitis, abscesos y celulitis. Entre los adultos se mantuvo el mismo orden de frecuencia, es decir, 44%, 31% y 17%, respectivamente.

La vigilancia se intensificó a partir de 1994 con la participación del país en un estudio multicéntrico organizado por el Sistema Regional de Vacunas (SIREVA) de la Organización Panamericana de la Salud (14). Ese estudio tenía por objeto monitorear la distribución de serotipos y la resistencia anti-

microbiana de cepas de *Streptococcus pneumoniae* causantes de cuadros invasivos en seis países latinoamericanos.

### Susceptibilidad a los antimicrobianos

La identificación de *Streptococcus pneumoniae* se confirmó por los métodos convencionales (15); la serotipificación se hizo por la técnica de Quellung con 12 pools de sueros y factores seleccionados (Statens Seruminstitut, Dinamarca).

La susceptibilidad a oxacilina, eritromicina, trimetoprima/sulfametoxazol, cloranfenicol, tetraciclina, rifampicina y vancomicina se determinó por disco de difusión en placas de Mueller-Hilton con 5% de sangre ovina incubadas a 37 °C y con 5% de CO<sub>2</sub>.

Se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) de penicilina, cefotaxima y ceftriaxona por E-test de todas las cepas resistentes al disco de oxacilina ( $\leq 19$  mm). Como cepa control se utilizó ATCC 49619. Una submuestra fue analizada también por microdilución en caldo Mueller-Hinton y sangre lisada de caballo al 5% (16) a los efectos de correlacionar esta con el método de E-test. En el caso de las meningitis, las recomendaciones del Comité Nacional de Estándares para Laboratorios Clínicos (National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS) indican que la determinación de CIM se realice sin el tamizaje previo con disco, por lo que se efectuó E-test de las cepas obtenidas de ese origen.

Los puntos de corte fueron los propuestos por NCCLS (16). En el caso de E-test se aproximaron los valores según las diluciones del método de referencia (por ejemplo, CIM de 1,5 mg/L por E-test se leyó como 2,0 mg/L) de acuerdo con las recomendaciones del fabricante (AB Biodisk, Sweden). También se estudió la CIM de trimetoprima-sulfametoxazol en 120 aislamientos que incluían cepas sensibles y resistentes. La CIM de eritromicina y cloranfenicol fue determinada por microdilución únicamente en los aislamientos resistentes a esos fármacos, de acuerdo con el tamizaje por disco de difusión.

Desde 1994 el DSL participó en un programa de control de calidad externo coordinado por el Centro Nacional de Streptococcus de la Universidad de Alberta, Canadá. Como parte de ese sistema de control de calidad se recibieron regularmente cepas desconocidas para caracterizar (identificar, serotipificar y determinar) la susceptibilidad. Se envió 10% de las cepas aisladas en Uruguay para confirmación de resultados.

En el texto de este documento, de acuerdo con las últimas recomendaciones de los CDC, el término "no susceptible" se refiere a la suma de la resistencia intermedia y la absoluta.

## RESULTADOS

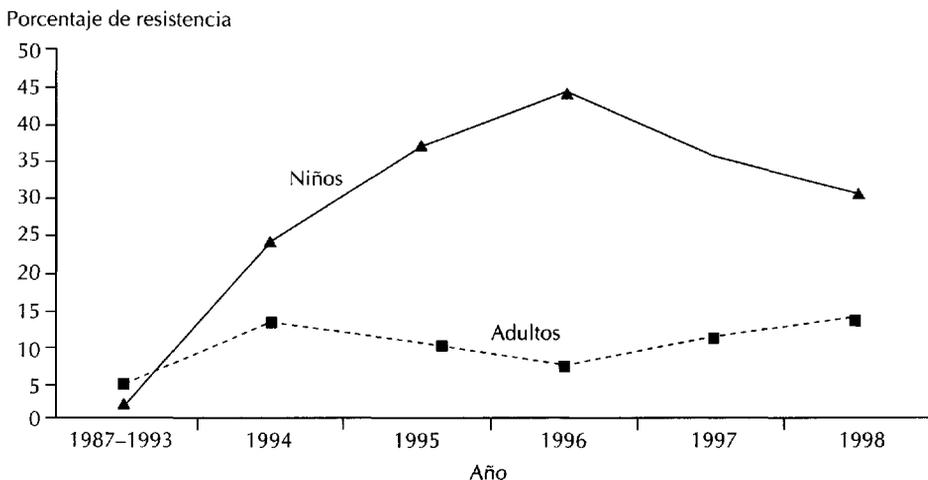
Entre 1987 y 1993 se estudiaron 124 aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* invasivos recuperados de pacientes de todas las edades. El aislamiento de cepas, tanto de niños como de adultos, no susceptibles a uno o más antibióticos fue poco frecuente, ya que no superó el 5%, salvo la resistencia a trimetoprima-sulfametazol que fue de 27%.

A partir de 1994, se observó que las cepas provenientes de la población pediátrica presentaban un aumento progresivo de la resistencia a la penicilina, la cual llegó a un máximo de 44% en 1996, con un ligero descenso posterior (1997 y 1998). Por el contrario, en el grupo de adultos, los porcentajes de resistencia en el mismo período solo experimentaron algunas fluctuaciones, sin haber superado el 14% (Figura 1).

En los niños, la frecuencia de resistencia varió con el cuadro clínico, siendo más alta en las neumonías que en las meningitis. En 1996, el porcentaje de cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes en los casos de neumonía llegó a 53%, mientras que en los de meningitis alcanzó un máximo de 20%. Al dividir el país en cuatro regiones, es decir, oeste, central, este y área metropolitana, los porcentajes de resistencia de las cepas aisladas de los niños en el período de 1994 a 1998 fueron 32%, 15%, 35% y 36% para cada zona, respectivamente.

El aumento del porcentaje global de cepas no susceptibles (106/313 ó 33,9%) se acompañó de una mayor frecuencia de resistencia absoluta a la penicilina, que alcanzó en 1996 un máximo de 24,3% (Cuadro 1). La resisten-

**FIGURA 1. *Streptococcus pneumoniae* de infecciones invasivas de niños y adultos en Uruguay: porcentajes de cepas no susceptibles a penicilina por año, 1987 a 1998\***



**CUADRO 1. Resistencia a  $\beta$ -lactámicos de cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de infecciones invasivas de niños menores de 5 años de edad en Uruguay, por año, 1994–1998\***

Antibiótico	1994 (n = 78)				1995 (n = 81)				1996 (n = 70)				1997 (n = 61)				1998 (n = 23)			
	I		R		I		R		I		R		I		R		I		R	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Penicilina	13	16,7	6	7,7	22	27,1	8	9,9	14	20,0	17	24,3	12	19,7	7	11,5	1	4,3	6	26,1
Cefotaxima	10	12,8	1	1,3	9	11,1	2	2,5	16	22,9	4	5,7	7	11,5	3	4,9	6	26,1	–	–
Ceftriaxona	13	16,7	1	1,3	12	14,8	5	6,2	20	28,6	5	7,1	13	21,3	1	1,6	6	26,1	1	4,3

\* Hasta agosto, inclusive.

I = No susceptible, CIM de penicilina 0,12–1,0 mg/L; CIM de cefotaxima y ceftriaxona  $\geq$  1,0 mg/L. R = Resistente, CIM de penicilina, cefotaxima y ceftriaxona  $\geq$  2,0 mg/L.

**CUADRO 2. Resistencia a  $\beta$ -lactámicos de cepas de *Streptococcus pneumoniae* aislados de infecciones invasivas de adultos en Uruguay, 1994–1998\***

	Penicilina			Cefotaxima			Ceftriaxona		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Número	177	10	12	189	10	—	187	10	2
Porcentaje	88,9	5,0	6,0	95,0	5,0	—	94,0	5,0	1,0
		11%					6%		

\* Hasta agosto, inclusive.

S = Susceptible, CIM de penicilina  $\leq 0,06/L$  y CIM de cefotaxima y ceftriaxona  $\leq 0,50$  mg/L.

I = No susceptible, CIM de penicilina 0,12–1,0 mg/L y CIM de cefotaxima y ceftriaxona 1 mg/L.

R = Resistente, CIM de penicilina, cefotaxima y ceftriaxona  $\geq 2,0$  mg/L.

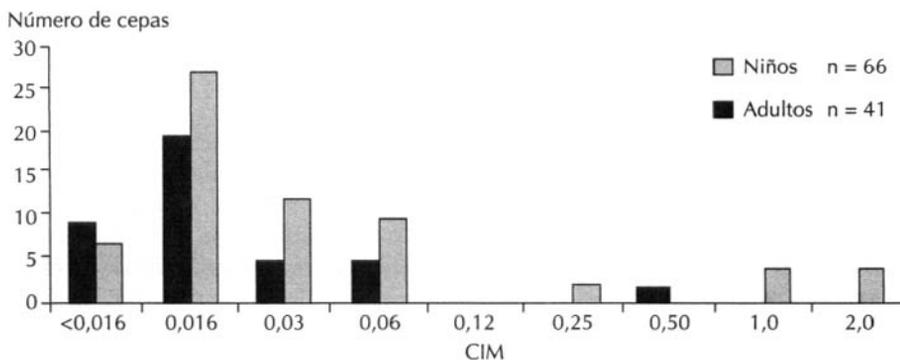
cia intermedia a las cefalosporinas de tercera generación alcanzó niveles importantes en la población pediátrica, mientras que la resistencia absoluta a estos medicamentos fue baja entre los niños e insignificante entre los adultos (Cuadro 2). La CIM más alta para penicilina fue de 4,0 mg/L y para cefalosporinas, de 2,0 mg/L.

Los resultados presentados en los Cuadros 1 y 2 fueron obtenidos por E-test. Sin embargo, la comparación entre los dos métodos de determinación de CIM (E-test y microdilución) para penicilina y ceftriaxona demostró que el método de E-test tiende a bajar sistemáticamente las lecturas. Por ejemplo, en 16 aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* con CIM de penicilina de 2,0 mg/L, por microdilución, las CIM por E-test fueron de 1,0 mg/L, lo que

implica un cambio de categoría. Algo similar ocurrió con el fármaco ceftriaxona.

Las cepas aisladas de líquido cefalorraquídeo fueron en su mayoría sensibles a penicilina (Figura 2). De los 22 casos fatales de meningitis neumocócica en niños, solo dos de las cepas tenían una resistencia intermedia a penicilina (0,12 y 1,0 mg/L) y una de ellas a ceftriaxona (1 mg/L). Los 14 casos fatales registrados entre la población adulta fueron causados por cepas de *Streptococcus pneumoniae* sensibles a  $\beta$ -lactámicos.

En 1992 se registró en el Uruguay el primer aislamiento del serotipo 14, no susceptible a penicilina ni a trimetoprima-sulfametoxazol. A partir de ese momento, la mayor parte de los aislamientos no susceptibles de niños (90%) y adultos (78%) presentaron esas mis-

**FIGURA 2. Concentración inhibitoria mínima de penicilina en cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de meningitis de niños y adultos en Uruguay, 1994 a 1998\***

\*Hasta agosto, inclusive.

**CUADRO 3. Resistencia a otros antibióticos de cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de infecciones invasivas de niños y adultos en Uruguay, por año, 1994 a 1998\***

Antibiótico y población		1994		1995		1996		1997		1998*		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
SxT <sup>†</sup>	N	34	44	36	44	33	47	27	44	10	43	140	45
	A	15	29	9	19	6	14	4	14	4	14	38	19
ER <sup>†</sup>	N	4	5	3	4	1	1	3	5	–	–	11	3,5
	A	1	2	1	2	–	–	1	4	2	7	5	2,5
TE <sup>†</sup>	N	4	5	6	7	6	9	–	–	1	4	17	5,4
	A	6	12	1	2	1	2	–	–	2	7	10	5,0
CL <sup>†</sup>	N	–	–	–	–	3	4	3	5	–	–	6	1,9
	A	1	2	–	–	–	–	–	–	–	–	1	0,5
Total cepas	N	78		81		70		61		23		313	
	A	52		48		42		28		29		199	

\*Hasta agosto, inclusive.

† = Solo cepas resistentes.

SxT = Trimetoprima-sulfametoxazol. ER = Eritromicina. TE = Tetraciclina. CL = Cloranfenicol.

N = niños. A = adultos.

mas características fenotípicas. Los restantes serotipos asociados con la resistencia fueron 6B, 6A, 19A, 23B y 23F.

En la población infantil, la resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol alcanzó los niveles más altos en el período entre 1994 y 1998 (45%), manteniéndose en alrededor de 15% en los adultos (Cuadro 3). Al determinar las CIM, una buena proporción de estas cepas mostraron altos niveles de resistencia. La resistencia a eritromicina pasó de 0,8% (1987–1993) a aproximadamente 3% (Cuadro 3). Las CIM variaron entre 4 mg/L y más de 256 mg/L. Estas cepas resistentes pertenecían a 11 serotipos diferentes en los niños (9V(3); 18C (2) y 1, 5, 14, 18B, 19A, 23F) y a 8 en los adultos (9V (4); 6A, 11A, 18B, 23B) y presentaban generalmente resistencia a otro antibiótico (trimetoprima-sulfametoxazol, cloranfenicol y tetraciclina).

La resistencia a cloranfenicol en ambas poblaciones permaneció baja y estable durante los 12 años de monitoreo, y las CIM de las cepas resistentes fueron de 2,0 ó 4,0 mg/L. No se aislaron cepas resistentes a rifampicina o vancomicina, y solamente se detectaron ocho cepas resistentes a tres o más familias de antibióticos.

## DISCUSIÓN

Doce años de vigilancia de la susceptibilidad a los antimicrobianos de cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas exclusivamente de procesos invasivos permitieron comprobar un claro aumento de la resistencia a la penicilina a partir de 1994, lo que, aunque coincide con el inicio de SIREVA, no tuvo relación con este programa ni con cambios metodológicos.

Mientras que en la década de 1980 solo en un número limitado de países se había comprobado un aumento de resistencia a la penicilina, el decenio de 1990 se caracterizó por la diseminación de esa resistencia a escala universal.

El Uruguay no estuvo ajeno a ese proceso, aunque el fenómeno presentó características especiales. La mayor parte de las cepas no susceptibles a penicilina expresaron un mismo tipo capsular, 14, y fueron también resistentes a trimetoprima-sulfametoxazol. A pesar de ser el serotipo más frecuente en los niños uruguayos (17, 18), la prevalencia absoluta de este entre las cepas resistentes ya sugería un origen clonal, lo que fue posteriormente confirmado genéticamente (19, 20).

El aumento drástico de la resistencia a la penicilina ocurrido en el Uruguay como consecuencia de la importación de un único clon es solo comparable con lo ocurrido en Islandia (9), ya que en otros países las cepas no susceptibles muestran una mayor diversidad genética.

Ese clon, asociado al serotipo 14 y al serogrupo 9, se había diseminado previamente, hacia fines de la década de 1980, en España, Francia y Portugal (21). Un número reducido de cepas del mismo clon se aisló en Brasil, Chile, Colombia y México, expresando el serotipo 14 o el serogrupo 9 (22). Por el contrario, en Argentina (23) y en mayor medida en el Uruguay, ese clon predominó entre las cepas no susceptibles a penicilina, aunque todas pertenecían al serotipo 14 y ninguna al serogrupo 9.

En 1992 la vigilancia de carácter nacional permitió documentar un primer aislamiento de ese clon y su posterior diseminación por todo el país; se aisló con más frecuencia entre los niños del área metropolitana con diagnóstico clínico de neumonía. Los porcentajes de resistencia más bajos observados en las cepas aisladas de la población adulta podrían estar relacionados con una menor frecuencia en ellos de ese serotipo, lo cual se puede atribuir a una mayor inmunidad adquirida.

La mayor parte de las cepas no susceptibles a la penicilina tenían concentraciones inhibitorias mínimas por E-test en torno al punto de corte entre resistencia intermedia y absoluta (1,0 ó 2,0 mg/L). Sin embargo, al comparar los resultados de E-test con los de microdilución, se comprobó en repetidas ocasiones la presentación de CIM de 1,0 mg/L por E-test y de 2 mg/L por microdilución. Si bien la diferencia de una dilución es técnicamente aceptable, la técnica de E-test estaría subvalorando los porcentajes de resistencia absoluta. Podrían hacerse observaciones similares con respecto a las cefalosporinas de tercera generación.

Como consecuencia de la introducción del clon también aumentaron en los niños los porcentajes globales y los altos niveles de resis-

tencia a trimetoprima-sulfametoxazol. En los adultos, probablemente debido a la menor prevalencia del clon, los porcentajes de resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol fueron más bajos. No obstante, existen dudas de la correlación existente entre los resultados observados *in vitro* y la eficacia terapéutica del fármaco (24).

En Islandia, la diseminación de otro clon multiresistente (serotipo 6B) se vio favorecida por la administración de antibióticos no  $\beta$ -lactámicos (9). En el caso del Uruguay, existiría la posibilidad de que el tratamiento de cuadros respiratorios altos con trimetoprima-sulfametoxazol pudiera haber ejercido una presión selectiva, favoreciendo la colonización o infección por cepas serotipo 14 resistentes a ese antibiótico y a los  $\beta$ -lactámicos. Asimismo, en el Uruguay, pueden atribuirse los bajos niveles de resistencia encontrados en las infecciones neumocócicas invasivas al uso muy limitado de eritromicina y cloranfenicol; no obstante, se ha informado de altos niveles de resistencia a eritromicina (25) y cloranfenicol (26) en países donde estos fármacos se utilizan regularmente.

El aumento de la resistencia de las cepas de *Streptococcus pneumoniae* a los  $\beta$ -lactámicos plantea serios problemas para el manejo terapéutico de las meningitis (11), no así para las neumonías, ya que por ser estos antibióticos de baja toxicidad, es posible aumentar la dosis hasta alcanzar concentraciones en el suero que superen las CIM registradas hasta el presente ( $\leq 4$  mg/L).

En una comunicación reciente de los CDC, se sugirió un posible aumento de la mortalidad en pacientes con neumonía causada por cepas resistentes (12). Sin embargo, en una investigación realizada en Argentina y Uruguay por Deeks y colaboradores (13), no se encontraron diferencias significativas en la evolución de los pacientes infectados con cepas de *Streptococcus pneumoniae* sensibles y resistentes. En ese mismo trabajo, al analizar los factores de riesgo de adquirir una infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae* no susceptible, solo dos de los parámetros analiza-

dos resultaron significativos: la administración de penicilina o ampicilina durante los tres meses anteriores y la atención médica en una institución privada. Ambos parámetros apuntan en una misma dirección, vale decir, relacionan esos riesgos con el uso excesivo de antibióticos.

Recientemente, en Hungría y Finlandia (27), se ha conseguido disminuir la frecuencia de resistencia mediante el control y la restricción del uso de antibióticos. Esos resultados confirman que el proceso puede revertirse mediante una política nacional de antibióticos.

Nuevas vacunas conjugadas que se encuentran en la etapa experimental han demostrado ser inmunogénicas y seguras en los niños (28). Como las fórmulas propuestas incluyen los serotipos asociados con la resistencia a  $\beta$ -lactámicos, la administración de estas vacunas podría disminuir su prevalencia. Con el mismo objetivo podría incentivarse la inmunización de los adultos mayores con la vacuna 23-valente.

Sin embargo, mientras no se disponga de las vacunas conjugadas, la única medida posible es intentar realizar el control del aumento progresivo de la resistencia mediante una campaña educativa del personal de salud y del público en general, con el fin de evitar el uso indiscriminado de antibióticos que resulta tanto de la automedicación como de la prescripción inadecuada.

## AGRADECIMIENTOS

A la Swedish Agency for Research Cooperation with Developing Countries (SAREC), al Sistema Regional de Vacunas (SIREVA), a la Agencia para el Desarrollo Internacional del Canadá (CIDA) y a Pasteur Mérieux-Connaught, cuyas respectivas subvenciones permitieron dar continuidad a este estudio. Asimismo, nuestro reconocimiento a los microbiólogos que durante los diferentes años nos refirieron muchos de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* incluidos en el presente trabajo.

## REFERENCIAS

1. Palacio P, Camou T, Pérez-Giffoni, Dell'Acqua L, Varela G, Hortal M y col. Resistencia a los antibióticos de patógenos bacterianos aislados de infecciones sistémicas: estudio cooperativo. *Rev Med Uruguay* 1998;14:120-133.
2. Hortal M, Mogdasy C, Russi JC, Deleón C, Suarez A. Microbial agents associated with pneumonia in children from Uruguay. *Rev Infect Dis* 1990;12 (suppl 8): S915-S922.
3. Hortal M, Dell'Acqua L, Pivel L, Camou T, Palacio R, Algorta G. *Streptococcus pneumoniae* capsular serotypes and age distribution in systemic diseases. Abstract P 23 International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Denmark, 1998.
4. Appelbaum PC. Antimicrobial resistente in *Streptococcus pneumoniae*: an overview. *Clin Infect Dis* 1992;15:77-83.
5. Hansman D, Bullen MM. A resistant pneumococcus (letter). *Lancet* 1967;2:264-265.
6. Klugman KP, Koombof HJ. Drug resistance patterns and serogroups or serotypes of pneumococcal isolates from cerebro-spinal fluid or blood, 1979-1986. *J Infect Dis* 1988;158: 956-964.
7. Pradier C, Dunais B, Carsenti-Etesse H, Dellamonica P. Pneumococcal resistance patterns in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:644-647.
8. Tomasz A. Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1997;24 (suppl 1): S85-S88.
9. Soares S, Kristinsson KG, Musser, Tomasz A. Evidence for the introduction of a multiresistant clone of serotype 613 *Streptococcus pneumoniae* from Spain to Iceland in the late 1980s. *J Infect Dis* 1993;168: 158-163.
10. Heffron R. Pneumonia: with special reference to pneumococcal lobar pneumonia. En: Harvard University Press (editor). *A Commonwealth Fund Book*. Cambridge: Harvard University Press;1979.
11. Bradley JS, Connor JD. Ceftriaxone failure in meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* with reduced susceptibility to  $\beta$ -lactam antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10: 871-873.
12. Schwartz B, Doweil S. Treatment of infection with antibiotic resistant pneumococci. Abstract 5 p 86. International symposium, on pneumococci and pneumococcal diseases. Denmark, 1998.
13. Deeks S, Palacio R, Rubinsky R, Kertesz D, Hortal M, Rossi A, et al. Risk factors and course of illness among children with penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics* 1999;103:409-413.
14. Kertesz D, Difabio JL, De Cunto MC, Castañeda E, Echaniz G, Heitman I, et al. Invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in Latin American children: results of the Pan American Health Organization Surveillance Study. *Clin Infect Dis* 1998;26:1355-1361.
15. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. *Manual of Clinical Microbiology*. 6th edition. Washington, DC: ASM Press; 1995.

16. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Tests. 6th edition. Approved Standards, National Committee for Clinical Laboratory Standards. Wayne, Pennsylvania, 1997.
17. Mogdasy MC, Camou T, Fajardo C, Hortal M. Colonizing and invasive strains of *Streptococcus pneumoniae* in Uruguayan children: type distribution and patterns of antibiotic resistance. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:648-652.
18. Hortal M and the Pneumococcus Study Group. Capsular type distribution and susceptibility to antibiotics of *Streptococcus pneumoniae* clinical strains isolated from Uruguayan children with systemic infections. *Microb Drug Resist* 1997;3:159-163.
19. Camou T, Hortal M, Tomasz A. The apparent importation of penicillin-resistant capsular type 14 Spanish/French clone of *Streptococcus pneumoniae* into Uruguay in the early 1990s. *Microb Drug Resist* 1998;4:219-224.
20. Camou T, Coffey TJ, Daniels M, Spratt BG, Hortal M. Spread in Uruguay of *Streptococcus pneumoniae* serotype 14 resistant to penicillin. Abstract 68.013, p 173. 7<sup>th</sup> International Congress for Infectious Diseases, Hong Kong, 1996.
21. Doit C, Denamur E, Picard B, Geslin P, Elion J, Bingen E. Mechanism of the spread of penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* strains causing meningitis in children in France. *J Infect Dis* 1996;174:520-528.
22. Tomasz A, Corso A, and members of the PAHO/Rockefeller University Workshop. Molecular epidemiological characterization of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* invasive pediatric isolates recovered from 6 Latin American countries: an overview. *Microb Drug Resist* 1998;4:195-206.
23. Rossi A, Corso A, Pace R, Regueira M, Tomasz A. Highly penicillin-resistant clones of *Streptococcus pneumoniae* in Argentina: frequent occurrence of an internationally spread serotype 14 clone. *Microb Drug Resist* 1998;4:225-231.
24. World Health Organization, Programme for the Control of acute respiratory infections. 1997 Interim Program Report. Geneva:WHO;1993 (WHO/ARI/93.25, 43-45).
25. Huchon J, Gialdroni-Grassi G, Leophonte P, Mamresa F, Schoberg T, Woodhead M. First-line therapy for lower respiratory tract infections by general practitioners in five European countries. *Eur Respir J* 1995; 151:474-479.
26. Leal AL, Castañeda E. y grupo colombiano de trabajo en *Streptococcus pneumoniae*. Vigilancia de la susceptibilidad antimicrobiana de *Streptococcus pneumoniae* procedente de procesos invasivos en niños menores de 5 años. *Rev Panamer S Publ* 1999; Vol 5:157-163.
27. Kristinsson KG. Effect of antimicrobial use and other risk factors on antimicrobial resistance in pneumococci. *Microb Drug Resist* 1997;3: 117-123.
28. Klein DL. Pneumococcal conjugate vaccines: review and update. *Microb Drug Resist* 1995; 1: 49-58.

# INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS EN URUGUAY: RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS DE LOS PRINCIPALES MICROORGANISMOS IDENTIFICADOS<sup>1</sup>

María Hortal,<sup>2</sup> Cristina Bazet,<sup>3</sup>  
María Matturo,<sup>3</sup> Rosario Palacio<sup>2</sup> y Teresa Camou<sup>2</sup>

---

En el Uruguay, la creciente resistencia a los antibióticos de agentes patógenos tanto comunitarios como intrahospitalarios está creando problemas de salud pública graves. El Departamento de Laboratorios de Salud del Ministerio de Salud Pública tiene la responsabilidad de centralizar la información sobre este tema, procesarla para dar retroalimentación a los niveles operativos y normatizar los procedimientos que garanticen su calidad. Con este fin, en 1996 se dio comienzo a estudios que permitieron realizar un primer diagnóstico de situación, con énfasis en las infecciones intrahospitalarias. En tres hospitales centinela, durante 7 meses (1996–1997) se llevó a cabo el monitoreo de todos los procesos invasivos ( $n = 17$ ), incluso los causados por 10 géneros/especies con diferentes espectros de resistencia y endemicidad. Tanto las cepas de *Staphylococcus aureus* como las de *Staphylococcus coagulasa negativos* presentaron multiresistencia, con 46% y 54% de resistencia a meticilina, respectivamente. Todos ellos, así como los enterococos ( $n = 38$ ) fueron susceptibles a vancomicina. Se observaron patrones de resistencia variables en 103 bacilos gramnegativos invasivos, todos ellos susceptibles a imipenem. En la unidad de cuidados intensivos de un cuarto hospital, se llevó a cabo un monitoreo durante 6 meses en 1997 y 1998; en este no se encontraron diferencias en la frecuencia de los agentes ( $n = 181$ ), ni en su resistencia. Los enterococos presentaron 13% de resistencia a ampicilina y 20% de resistencia alta a gentamicina. Se obtuvieron aislamientos de *Acinetobacter* tanto de infecciones invasivas como de otros orígenes.

Aparte del riesgo vital y de los problemas terapéuticos planteados por las 352 infecciones intrahospitalarias, la estimación de los costos asistenciales es una justificación más para perfeccionar la vigilancia microbiológica como una posible forma de contribuir al control de resistencias a los antimicrobianos ya reconocidas y prevenir otras aún no registradas en el país.

---

<sup>1</sup> Fuente: *Revista Panamericana de Infectología* 1999 (supl. 1 mayo):S6–S10. Se publica con permiso de la Asociación Panamericana de Infectología.

<sup>2</sup> Departamento de Laboratorios de Salud Pública, Dirección General de Salud, Ministerio de Salud Pública, Uruguay.

<sup>3</sup> Laboratorio de Microbiología, Hospital Pasteur, Ministerio de Salud Pública, Uruguay.

Correspondencia: María Hortal, MD. Hidalgos 532, Montevideo 11.300, Uruguay. Tel/fax (598-2) 710-2017. Correo electrónico: mhortal@st.com.uy.

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la resistencia a los antibacterianos se ha convertido en uno de los problemas más trascendentes que enfrenta la salud pública mundial (1). Uruguay no ha escapado a ese fenómeno, pues, a la fecha, se han reconocido diversas especies bacterianas con susceptibilidad disminuida a los antibióticos, que causan tanto infecciones comunitarias como intrahospitalarias. Las dificultades terapéuticas creadas por la resistencia a los antibióticos repercuten en un aumento de la morbimortalidad, dificultan la atención de los pacientes e incrementan significativamente los costos asistenciales.

Ya se han reconocido más de 100 genes que codifican la resistencia; estos pueden transmitirse entre bacterias de la misma especie o pasar de una especie a otra (2). La aparición de nuevas formas de resistencia en diferentes bacterias y su diseminación a zonas geográficas distantes son tan solo cuestión de tiempo, por lo que es preciso mantenerse alerta (3). Son diferentes factores los que intervienen en la difusión de la resistencia, entre otros, los cambios sociales y ambientales, el empleo profuso de antibióticos en la agroindustria y la rapidez de las comunicaciones con intercambio de individuos y productos. Sin lugar a dudas, el uso y el mal uso de los antibióticos en humanos y en la cría de animales son fundamentales, ya que ejercen presión selectiva sobre las poblaciones bacterianas y propician la supervivencia de las formas más resistentes (4).

Recientemente, Greenwood (5) planteó su temor de que ciertos agentes patógenos intrahospitalarios multirresistentes, como *Staphylococcus aureus*, pudieran propagarse a la comunidad y afectar a individuos sanos. El caso inverso ha sido documentado, pues la especie *Streptococcus pneumoniae*, típico agente patógeno comunitario, ha provocado brotes intrahospitalarios (6). En el Uruguay, hay casos excepcionales que ilustran ambos riesgos. La situación creada por la resistencia a los antibacterianos es muy compleja; su estu-

dio y control exigen el esfuerzo de equipos multidisciplinarios que trabajen en forma coordinada. El bacteriólogo clínico debe hacer óptimas las técnicas de cultivo, identificación y especiación, ya que el ajuste terapéutico en las infecciones graves depende del aislamiento del agente causal y de su susceptibilidad a los antibióticos. Aunque esa labor es primordialmente asistencial, los datos generados por los laboratorios de patología clínica, reunidos y analizados, proporcionan información valiosa para el comité de infecciones de una institución. Esta información debe, además, incorporarse a una base de datos nacionales para que el Ministerio de Salud pueda orientar al cuerpo médico sobre los tratamientos empíricos y establecer políticas de antibióticos. A esa labor debe añadirse otras que garanticen la comparabilidad de los resultados, tales como controles de calidad de los procedimientos para la determinación de la susceptibilidad a diferentes fármacos.

Hacia la década de 1970, las infecciones estafilocócicas intrahospitalarias fueron reemplazadas por las infecciones por bacilos gramnegativos. En la década de 1980, nuevos antibióticos destinados a combatir las infecciones por estos últimos gérmenes crearon la expectativa de que se podría lograr un control total de las infecciones intrahospitalarias. Sin embargo, dichas infecciones persistieron con la participación de bacterias grampositivas y gramnegativas multirresistentes. La biología cambiante de las bacterias cada vez más resistentes, la prolongación de la vida, los avances tecnológicos y las terapias inmunosupresoras, entre otros, contribuyen en esta nueva etapa de la historia de las infecciones intrahospitalarias.

El Departamento de Laboratorios de Salud Pública (DLSP) de la Dirección General de Salud, laboratorio nacional de referencia y control de enfermedades transmisibles del Ministerio de Salud Pública del Uruguay, no permaneció ajeno a esta problemática. Desde 1996, comenzó a abordar el problema de las infecciones intrahospitalarias mediante acciones que llevarán a:

- Fortalecer los laboratorios de los servicios asistenciales.
- Completar los perfiles de susceptibilidad de las cepas referidas por los hospitales centinela.
- Realizar controles de calidad con el fin de estandarizar las técnicas, determinar los antibióticos a ensayar y normatizar los informes.
- Organizar y mantener una bacterioteca que permita evaluar nuevos medicamentos o técnicas y realizar otros estudios complementarios.
- Utilizar técnicas de biología molecular, como electroforesis de campos pulsados (PFGE) o electroforesis de enzimas multilocus (MLEE), para caracterizar genéticamente las especies bacterianas más relevantes.
- Demostrar la factibilidad y beneficios de contar con un sistema microbiológico centralizado para la vigilancia de la resistencia, con retroalimentación continua y actualizada a los niveles operativos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Definiciones

- Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (7), las infecciones intrahospitalarias son las que afectan a pacientes internados (48 h o más) o que recientemente fueron dados de alta (dentro del último mes), cuyos agentes causales son integrantes de la flora endógena del enfermo o de la endémica en el hospital.
- Una cepa invasiva es aquella recuperada de un lugar normalmente estéril.

### Hospitales centinela

- Durante siete meses, de octubre de 1996 a abril de 1997, se hizo el monitoreo de la etiología de infecciones sistémicas registradas en 3 hospitales (llamados aquí hospitales 1, 2 y 3), 2 de ellos localizados en Montevideo (1 de adultos y 1 pediátrico) y 1 hospital

general del interior del país (8). Todas las cepas aisladas en ese período fueron enviadas al DLSP para confirmar o completar su identificación y determinar la susceptibilidad a los antimicrobianos. Los datos de 299 aislamientos (1 por paciente) fueron ingresados en la base de datos WHONET. Del total de los casos captados, 57% correspondieron a infecciones intrahospitalarias, que serán analizadas en el presente trabajo.

- A partir de 1997, en un cuarto hospital de adultos de Montevideo (hospital 4), se instaló un sitio centinela con el fin de integrar al monitoreo un servicio de cuidados intensivos (CTI) y comparar la presentación en el tiempo de infecciones intrahospitalarias por agentes patógenos seleccionados (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* sp., *Acinetobacter* sp.)
- En el hospital 4 y en otro hospital de adultos, también de Montevideo (hospital 5), se obtuvieron aislamientos de *Staphylococcus* sp. resistentes a la meticilina para caracterizarlos genéticamente, como parte de un programa multinacional (CEM-NET) coordinado por la Universidad Rockefeller.

### Técnicas

Tanto en los laboratorios de bacteriología clínica, como en el DLSP se emplearon técnicas bacteriológicas convencionales (9). Todas las técnicas de estudio de la susceptibilidad a los antibacterianos se realizaron de acuerdo con las recomendaciones del Comité Nacional de Estándares de Laboratorios Clínicos (National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS) (disco de difusión y concentración inhibitoria mínima [CIM] por E-test o microdilución) (10). El antibiotipo, según la especie bacteriana, se exploró hasta con 16 fármacos. Además, en el caso de los aislamientos de *Staphylococcus* se incluyó un disco de oxacilina (1 µg) como marcador de la resistencia a la meticilina, en medio Mueller-Hinton suplementado con 2% de cloruro de sodio. La lectura se realizó a las 24 horas para los aislamientos de *S. aureus* y a

las 48 h para los de *Staphylococcus coagulasa* negativos. Para investigar la susceptibilidad de *Enterococcus* sp. a la vancomicina por disco difusión o por E-test los resultados se leyeron a las 24 horas y a las 48 horas con luz transmitida para observar un eventual crecimiento dentro del halo.

Para la caracterización genética de las cepas de *Staphylococcus* se cumplió una primera etapa de capacitación en el exterior, al cabo de la cual los estudios por electroforesis de campos pulsados (PFGE) continuaron en el Uruguay. Los extractos de ADN cromosómico digeridos con la enzima SmaI se separan en un equipo CHEF-DRII (11).

### Controles de calidad externos

El DLSP participó en un programa externo de control de calidad de bacteriología clínica de la Organización Mundial de la Salud (Prof. Vandepitte, Universidad de Lovaina, Bélgica). Además, especialistas de la Universidad de Alberta, Canadá (Programa OPS/CIDA), colaboraron en el montaje de las técnicas de microdilución y mantuvieron controles de calidad de la técnica.

### Estimación de los costos asistenciales

El costo por día de la asistencia en una sala general (atención, hotelería, paraclínica y otros gastos) varía según se trate de un servicio público o privado, pero oscila entre US\$ 60 y \$300, respectivamente. La atención por día en CTI tiene diferentes grados de complejidad y

costo, que van desde US\$ 400 a \$1.200. En el CTI del Hospital Universitario se estimó un costo promedio de \$900.

El cálculo de días adicionales de internación como consecuencia de infección intrahospitalaria se basó en un estudio realizado en 338 hospitales de los Estados Unidos de América, que estableció un incremento promedio de 6,8 días para infecciones graves y 4 días para otras infecciones (12).

## RESULTADOS

De los hospitales 1, 2 y 3 se recuperó un total de 299 aislamientos bacterianos de muestras extraídas de compartimentos normalmente estériles, de los cuales 171 correspondieron a infecciones intrahospitalarias. De esos 171, 106 pacientes estaban internados en CTI y el resto provenía de salas generales. El análisis de la susceptibilidad a los antibióticos correspondió a 10 géneros/especies predominantes, con 6 o más aislamientos por especie. La distribución por institución se muestra en el Cuadro 1. El agente infeccioso aislado con mayor frecuencia fue *S. aureus*, con 39 aislamientos, 18 de ellos resistentes a la meticilina (46%), de los cuales 11 fueron susceptibles únicamente a la vancomicina (61%). Los 7 restantes fueron sensibles a rifampicina y a amicacina y cloranfenicol.

Solo fueron referidos al DLSP 13 aislamientos de *Staphylococcus coagulasa* negativos, de los cuales 7 eran resistentes a meticilina (54%)

**CUADRO 1. Género/especies predominantes de bacterias recuperadas de infecciones invasivas intrahospitalarias, en cada uno de tres hospitales (1, 2 y 3) durante siete meses de monitoreo, estudio de infecciones intrahospitalarias, Uruguay, octubre de 1996 a abril de 1997\***

	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativos	<i>E. faecalis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Enterococcus cloacae</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter</i> sp.	Total
Hospital 1	36	11	6	19	14	4	7	8	4	25	134
Hospital 2	3	2	-	9	6	2	2	2	4	-	30
Hospital 3	-	-	-	1	1	-	2	1	2	-	7
Total	39	13	6	29	21	6	11	11	10	25	171

\* Datos de referencia 8 modificados.

y los restantes exhibían CIM muy cercana al corte (4 mg/L).

En el Cuadro 2 se muestra el comportamiento de bacilos gramnegativos frente a algunos de los antibióticos ensayados. De los bacilos gramnegativos, *Escherichia coli* (n = 29) fue el que se aisló con mayor frecuencia de las infecciones sistémicas, pero de 15 fármacos antibacterianos estudiados, en 7 se verificó 100% de susceptibilidad. Los aislamientos de *Enterobacter cloacae* (n = 11), *Serratia marcescens* (n = 11), *Klebsiella pneumoniae* (n = 21) y *Klebsiella oxytoca* (n = 6) fueron 100% resistentes a ampicilina.

*Acinetobacter* sp. (n = 25). Durante todo el período de monitoreo solo se aisló este microorganismo en una de las tres instituciones, y presentó susceptibilidad variable. Se comprobó 52% de resistencia a ceftazidima, 68% a amicacina y 45% a ampicilina/sulbactam. No se demostró resistencia a imipenem por difusión en disco ni por CIM.

Se obtuvieron seis aislamientos de *Enterococcus faecalis* invasivos, que resultaron 100% susceptibles a ampicilina y vancomicina. No se cultivó ningún aislamiento de *E. faecium*.

En cuanto a *Pseudomonas aeruginosa* (n = 10), los perfiles de susceptibilidad fueron variables, y solo tres cepas fueron multirresistentes. Sin embargo, interesa destacar que dos de esas cepas, que fueron sensibles a imipenem por

difusión en disco (halos de 25 y 26 mm), tenían CIM de 8,0 mg/L, lo que muestra una susceptibilidad disminuida a ese fármaco.

En el Cuadro 3 se muestran los aislamientos logrados en el CTI del hospital 4, durante 6 meses consecutivos (marzo a agosto) en los años 1997 y 1998. En total, se identificaron 181 casos de infección nosocomial correspondientes a tres de los géneros/especies más frecuentes. En ambos años se registraron frecuencias similares de los agentes patógenos y su resistencia. En 1997, de 42 cepas de *S. aureus*, 45,2% fueron resistentes a metilicina; en 1998, de 41 aislamientos, 36,6% presentaron resistencia a ese medicamento.

Todas las cepas multirresistentes fueron sensibles a vancomicina. De 32 cepas de *Enterococcus* sp., 31 correspondieron a *E. faecalis*. Solo en un aislamiento de líquido peritoneal se identificó *E. faecium* resistente a ampicilina. Las demás cepas fueron 13% resistentes a ampicilina y 19% a gentamicina (CIM  $\geq$  500 mg/L). No se detectó producción de  $\beta$ -lactamasas ni resistencia a vancomicina. Los números de aislamientos de *Acinetobacter* sp. (n = 66) fueron similares en ambos años, pero en 1997 la frecuencia relativa de las cepas invasivas fue más alta. Los porcentajes de resistencia fueron también similares en ambos años, de 30% para amicacina y 73% para ampicilina/sulbactam. Ningún aislamiento fue resistente a imipenem.

**CUADRO 2. Resistencia a siete antibióticos de bacilos gramnegativos aislados de procesos invasivos en pacientes internados en los hospitales 1, 2, 3, estudio de infecciones intrahospitalarias, Uruguay, 1997 y 1998\***

	Ampicilina % R	Ampicilina/ sulbactam % R	Ceftazidima % R	Imipenem % R	Cipro- floxacino % R	Genta- micina % R	Amikacina % R
<i>E. coli</i> (n = 29)	79	28	–	–	7	–	–
<i>K. pneumoniae</i> (n = 21)	100	70	48	–	10	62	29
<i>K. oxytoca</i> (n = 6)	100	50	33	–	50	50	17
<i>E. cloacae</i> (n = 11)	100	91	91	–	–	27	–
<i>S. marcescens</i> (n = 11)	100	100	14	–	27	73	45
<i>Acinetobacter</i> sp. (n = 25)	N/P	46	52	–	50	36	32
<i>P. aeruginosa</i> (n = 10)	N/P	N/P	10	0†	20	30	–

\*Datos de referencia 8 modificados.

† = 2 cepas con resistencia intermedia por CIM.

R = Resistencia (intermedia + absoluta).

N/P = No procesado.

**CUADRO 3. Cepas de *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* sp. y *Acinetobacter* sp. aisladas en el CTI del hospital 4, estudio de infecciones intrahospitalarias, seis meses consecutivos de monitoreo, Uruguay, 1997 y 1998**

	Años					
	1997			1998		
	N	Invasivas	No invasivas	N	Invasivas	No invasivas
<i>Staphylococcus aureus</i>	42	9	33	41	5	36
<i>Enterococcus</i> sp.	19	4	15	13	3	10
<i>Acinetobacter</i> sp.	34	7	27	32	1	31

Entre abril y agosto de 1997, en los hospitales 4 y 5 se contabilizaron 167 aislamientos de *S. aureus*, de los cuales 47 fueron resistentes a meticilina (28%). También se recuperaron 27 aislamientos de *Staphylococcus coagulasa* negativos resistentes a meticilina (44%), de los que 13 correspondieron a *S. epidermidis*, 7 a *S. haemolyticus*, 3 a *S. chromogenes*, 2 a *S. hominis*, 1 de cada uno a *S. capitis* y *S. cohnii*.

El análisis genético de los aislamientos de *S. aureus* de 1997 reveló un único patrón B con 9 subtipos (B1-9), siendo los subtipos B1 y B2 los más frecuentes, con 46,4% y 30,3%, respectivamente (13). El subtipo B1 tiene un perfil idéntico al de PFGE compartido por cepas pertenecientes al clon hallado en Brasil entre 1992 y 1994, y luego descrito en Argentina (14).

En las cepas de *Staphylococcus coagulasa* negativo, la PFGE reveló una gran diversidad genética, con 19 perfiles distintos, 5 de los cuales correspondieron a los 13 *S. epidermidis* y el resto se distribuyó entre las restantes especies.

Con respecto a la estimación de costos, se tomó como base el promedio de días adicionales de internación por infecciones intrahospitalarias, y para los cálculos se emplearon los costos más bajos correspondientes a la asistencia en CTI y en salas generales. La estimación de gastos se muestra en el Cuadro 4. Las 352 infecciones intrahospitalarias reconocidas microbiológicamente en los cuatro hospitales significarían una erogación de US\$ 796.240. Si las 287 internaciones en CTI se calcularan con los valores promedios del costo de la asistencia en el Hospital Universitario, la suma alcanzaría a \$1.756.440.

## DISCUSIÓN

Por definición, vigilancia epidemiológica es una forma continua de recolección sistemática de datos, para analizarlos e interpretarlos, empleándolos en el planeamiento, implementación y evaluación de intervenciones o programas (15). La vigilancia de la resistencia a los antibacterianos, según O'Brien, tiene por objeto observar y explicar la emergencia y la diseminación de los genes que la expresan (16). Eso alude a un problema muy intrincado, que es inabarcable dado el número infinito de poblaciones bacterianas.

En este estudio de las infecciones intrahospitalarias, los objetivos fueron muy limitados, e incluyeron obtener datos concretos en relación con determinados agentes patógenos y su comportamiento frente a los antibacterianos, de modo que permitieran hacer un diagnóstico de situación en los hospitales estudiados. También era un objetivo, con base en esos datos, proponer algunas medidas de control e ilustrar los beneficios potenciales del monitoreo. El trabajo permitió reconocer o confirmar ciertos tipos de resistencia a los antimicrobianos ya instalados y, en algunas especies bacterianas, verificar la persistencia de su susceptibilidad a fármacos que en otras zonas geográficas han perdido su eficacia debido a la resistencia.

En Uruguay también se demostró que la mayoría de las especies causantes de infecciones intrahospitalarias presentan pérdida de susceptibilidad a los antibióticos de elección, y que frecuentemente se presenta multi-

**CUADRO 4. Costo estimado de 352 infecciones intrahospitalarias, Uruguay, 1996–1997 (costos por prolongación de la internación estimados según los valores diarios más bajos, por el promedio de días adicionales [12])**

Hospitales	Número de infecciones/costo		
	Sala general	CTI	Total
1, 2 y 3	65/15.600	106/288.320	171*/303.920
4	–	181/492.320	181**/492.320
Total	65/15.600	287/780.640	352/796.240

\*Solo infecciones invasivas.

\*\*Pacientes internados en CTI.

resistencia. No obstante, hasta el presente, no se ha demostrado la susceptibilidad disminuida a la vancomicina en cepas de *Staphylococcus* sp. ni de *Enterococcus* sp. Afortunadamente, este antibiótico de reserva sigue disponible para el tratamiento de pacientes infectados por agentes patógenos grampositivos multiresistentes. La aparición de cepas resistentes a la vancomicina vendría a anular el último medicamento disponible para tratar varias infecciones, por lo que ese hecho debería considerarse una emergencia médica de notificación obligatoria. Esta situación nacional, de un relativo privilegio dentro del contexto internacional, obliga a intensificar la vigilancia para detectar precozmente la aparición de cepas resistentes a la vancomicina en Uruguay, e implantar medidas que eviten su diseminación.

De los pacientes con infecciones graves por *S. aureus*, 37 debieron ser tratados con vancomicina, un fármaco de alta toxicidad y costo. Otras opciones de futuro no son alentadoras, ya que la industria farmacéutica, por diversas razones, ha demorado el ritmo de las investigaciones para elaborar nuevos medicamentos.

Hace pocos años se produjo un hecho que constituye un importante llamado de atención. Se observó que cepas de *S. aureus*, agente patógeno importante en el medio hospitalario y fuera de él, comenzó a mostrar una susceptibilidad disminuida a la vancomicina, primero en aislamientos obtenidos en Japón (17) y luego en los Estados Unidos de América (18).

En nuestro estudio, el porcentaje de cepas de *Staphylococcus* coagulasa negativo recuperadas de infecciones sistémicas en los hospitales 1, 2 y 3 fue relativamente bajo, aunque en otros estudios superan a los aislamientos de *S. aureus* (19). El reducido número de cepas de *Staphylococcus* coagulasa negativo consignado posiblemente se debió a la dificultad en reconocerlas como agentes invasivos, ya que por años se le consideró un contaminante habitual de hemocultivos y otras muestras. A su creciente relevancia como agente patógeno intrahospitalario resistente a meticilina se suma su condición de reservorio de genes de resistencia capaces de transferirse a la misma u otras especies.

En los hospitales 1, 2 y 3, el número de aislamientos de *Enterococcus* sp. fue muy reducido, pues únicamente se recolectaron cepas invasivas. No obstante, en el CTI del hospital 4, este microorganismo tuvo mayor representatividad en ambos semestres, ya que se incluyeron otras localizaciones y no exclusivamente la de los compartimentos normalmente estériles.

La prevalencia de cepas de *E. faecalis* resistentes a ampicilina y a vancomicina se ha descrito en los Estados Unidos desde 1989 (20). En el Uruguay, los aislamientos del CTI presentaron 13% de resistencia a ampicilina, pero en muestras obtenidas de otros sectores del hospital, la resistencia llegó a 30%. El antecedente de resistencia de alto nivel a gentamicina (19%) exige la determinación de la CIM en todas las cepas invasivas o cuando el trata-

miento de elección combina un fármaco  $\beta$ -lactámico con un aminoglucósido. La prevención de la aparición de resistencia a vancomicina se basa en el uso racional y restringido de todos los antibióticos, ya que cualquier antibiótico que altere la flora fecal, aun cuando sea ineficaz contra los enterococos (ej. cefalosporinas y quinolonas), favorece el predominio de formas resistentes (21).

Tanto las bacterias grampositivas como las gramnegativas identificadas en los cuatro hospitales bajo monitoreo fueron reiteradamente aisladas, conformando una flora endémica en esas instituciones. También se obtuvieron repetidamente aislamientos de *Acinetobacter* sp. de compartimentos normalmente estériles en el hospital 1, en tanto que en el CTI del hospital 4 se recuperó de diversas muestras durante los 6 meses de cada año. Esta bacteria generalmente se asocia con infecciones nosocomiales, particularmente en pacientes ventilados. En algunas situaciones resulta difícil diferenciar una simple colonización de un proceso infeccioso, aunque no es posible quitarle trascendencia a su hallazgo, ya que varios autores le atribuyen un considerable aumento de la mortalidad (22).

En el Uruguay, es frecuente el traslado de pacientes de una institución a otra así como el empleo múltiple entre el personal de salud, lo que facilitaría la diseminación de cepas de *Acinetobacter* sp. y de otros agentes propios del ámbito hospitalario.

Las técnicas de biología molecular disponibles en el DLSP podrían aplicarse al rastreo de las infecciones por los géneros *Acinetobacter* y *Enterococcus* como una forma de incrementar la información sobre las vías de transmisión y aplicar medidas de control y prevención. También, en su momento, esta información podría ser útil para deslindar responsabilidades frente a problemas legales (23).

El costo de las 343 infecciones intrahospitalarias evaluadas en el presente trabajo mide solo parte del impacto económico, puesto que los cálculos se basaron en los casos con diagnóstico bacteriológico, sin considerar aquellos en que los cultivos no tuvieron éxito.

Además, en los hospitales 1, 2 y 3, la estimación de los costos se basó únicamente en las infecciones sistémicas y no se registraron otros procesos infecciosos. Por otra parte, en el hospital 4, el relevo correspondió a solo tres agentes infecciosos tomados como marcadores de situación. De todos modos, en las cuatro instituciones se comprobó la existencia de resistencia a fármacos de primera elección, de multiresistencia y de diferentes agentes patógenos endémicos.

La información obtenida en este trabajo constituye apenas un punto de partida hacia la concreción de nuestros objetivos. Esta es la primera vez que un organismo normativo y de referencia, como es el Departamento de Laboratorios de Salud Pública, reúne información debidamente validada, la analiza y la pone a disposición de los niveles operativos. Se demostró que es factible organizar un sistema de vigilancia y la necesidad de contar con tal sistema, ya que en la situación actual este debe verse como una inversión muy redituable, cuyos costos son reducidos en comparación con las erogaciones generadas por las infecciones intrahospitalarias. Estos argumentos constituyen una justificación más para seguir las recomendaciones de la Comisión ad hoc de la Asociación Panamericana de Infectología (24), que señala la necesidad de incrementar los recursos humanos para la farmacovigilancia, así como los esfuerzos destinados a normatizar las pruebas y los antibióticos a ensayar e informar.

## REFERENCIAS

1. Institute of Medicine. Emerging infections—microbial threats to health in the United States. Washington, DC: National Academy Press; 1992.
2. Tornasz A. Multiple-antibiotic-resistant pathogenic bacteria. *New Engl J Med* 1994; 330: 1247–1251.
3. Levy SB. The challenge of antibiotic resistance. *Scient Am* 1998; 278: 32–39.
4. Witte W. Medical consequences of antibiotic use in agriculture. *Science* 1998;279:996–997.
5. Greenwood D. Sixty years on: antimicrobial drug resistance come of age. *Lancet* 1995; 346: S1.
6. Millar MR, Brown NM, Tobin GW, Murphy PJ, Windsor ACM, Speller DCE. Outbreak of infection

- with penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a hospital for the elderly. *J Hosp Infect* 1992;27:99-104.
7. World Health Organization. Guidelines for antimicrobial susceptibility testing for intermediate level laboratories in countries with limited resources. Geneva: WHO; 1995. (Technical Report Series No. 850).
  8. Palacio R, Camou T, Perez-Giffoni G, Dell'Acqua, Varela G, Hortal M. Resistencia a los antibióticos de patógenos bacterianos aislados de infecciones sistémicas, estudio cooperativo. *Rev Med Uruguay* 1998; 14:120-133.
  9. Murray PR, Baron J, Waller MA, Tenover FC, Tenover RH. *Manual of Clinical Microbiology*, 6th edition. Washington, DC: ASM Press; 1995.
  10. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility tests. Sixth Edition. Approved standards. NCCLS document. Wayne, Pennsylvania; 1997.
  11. De Lencastre H, Couto Y, Santos Y, Melo-Cristino J, Torres-Pereira A, Tomasz A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in a Portuguese hospital: characterization of clonal types by a combination of DNA typing methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:64-73.
  12. Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev* 1993;6:428-442.
  13. Palacio R, Dell'Acqua L, de Sousa MA, Sanchez IS, Bazet C, Camou T, et al. Clonal analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus* isolates from Uruguay. 8th International Congress on Infectious Diseases. Abstract Book 84.026. Boston; 1998, pág. 248.
  14. Teixeira LA, Resende CA, Ormonde LR, Rosebaum R, Figueiredo AMS, de Lencastre H, et al. Geographic spread of epidemic multiresistant *Staphylococcus aureus* clone in Brazil. *J Clin Microbiol* 1995; 33; 2400-2404.
  15. United States. Department of Health and Human Services. Guidelines for evaluating surveillance systems. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1998;37(S-5):1-18.
  16. O'Brien TF. Towards coordinated surveillance of antimicrobial resistance: the need to merge databases. *APUA Newsletter* 1998; 16:1-2.
  17. United States. Department of Health and Human Services. Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin. Japan, 1996. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1997;46(27):624-626.
  18. United States. Department of Health and Human Services. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1997;46(33):765-766.
  19. Woos WE, Bannerman TL. Update on clinical significance of coagulase negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev* 1994; 7: 117-140.
  20. Huycke MM, Salun DF, Gilmore MS. Multiple-drug resistant enterococci: the nature of the problem and an agenda for the future. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 239-249.
  21. Quale J, Landman D, Saurina G, Atwood E, Di Tore V, Patel K. Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 1020-1025.
  22. Kaul R, Burt JA, Cork L. Investigation of a multiyear multiple critical care unit outbreak due to relatively drug-sensitive *Acinetobacter baumannii*: risk factors and attributable mortality. *J Infect Dis* 1996; 174:1279-1287.
  23. Fidler DP. Legal issues associated with antimicrobial drug resistance. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 169-177.
  24. Clara I, Culmagg A. Uso de antimicrobianos. Informe de la Comisión de uso de antimicrobianos de la API. *Infect Microbiol Clin* 1995; 7: 35-36.

# RESISTENCIA ANTIMICROBIANA: EL PANORAMA EN LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

*David M. Bell<sup>1</sup>*

---

*La resistencia a los antimicrobianos es un problema que causa gran preocupación en los Estados Unidos de América y el mundo. Por ejemplo, en algunas zonas del país, 30% de las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* no son susceptibles a penicilina. En algunos servicios de terapia intensiva 28% de las bacterias causantes de infecciones hospitalarias son resistentes a los tratamientos antibióticos de preferencia, y muchas cepas de *Staphylococcus aureus* actualmente son resistentes a todos los antibióticos, con excepción de la vancomicina.*

*En este documento se analizan las estrategias para prevenir la diseminación de la resistencia antimicrobiana de diversos agentes infecciosos y el Plan de Acción de Salud Pública para Combatir la Resistencia Antimicrobiana, incluso el sistema de vigilancia, los datos necesarios y la transformación de estos en información útil para la prevención y el control de la resistencia. En el apéndice se presenta un resumen de todos los proyectos de vigilancia que actualmente existen en los CDC y que tienen un componente sobre resistencia antimicrobiana.*

La resistencia antimicrobiana es un grave problema observado en bacterias, parásitos, virus y hongos en los Estados Unidos y alrededor del mundo. En algunas regiones de los Estados Unidos, hasta 30% de las infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, la causa más común de neumonía bacteriana, meningitis e infecciones del oído, han dejado de ser susceptibles a la penicilina (1, 2). Los datos de los pacientes atendidos en las unidades de cuidados intensivos de los Estados Unidos indican que 28% de las bacterias causantes

de infecciones nosocomiales con más frecuencia son resistentes al antibiótico preferido para el tratamiento (3-5). Un microorganismo que causa particular preocupación es *Staphylococcus aureus*; muchas cepas son resistentes ahora a todos los antibióticos disponibles, excepto a la vancomicina. En 1996, se identificó por primera vez una cepa de *S. aureus* con menor susceptibilidad a la vancomicina en un niño hospitalizado en el Japón (6). Se ha notificado la existencia de cepas similares en varios pacientes estudiados individualmente en los Estados Unidos de América (7), Hong Kong y Europa (8). En los Estados Unidos, la resistencia también ha sido un problema característico de los agentes patógenos causantes de tuberculosis (9),

---

<sup>1</sup>Office of the Director, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, Estados Unidos de América. Teléfono: (404) 639-2603. Fax: (404) 639-4197. Correo electrónico: dmb1@cdc.gov.

gonorrea (10), sida (11), salmonelosis (12) y otras infecciones comunes.

Las estrategias para prevenir la manifestación y propagación de resistencia antimicrobiana en diversos agentes patógenos son diferentes. No obstante, un aspecto común radica en que el uso de antimicrobianos ejerce presión selectiva que favorece la manifestación de resistencia. Cuando se trata de agentes patógenos causantes de infecciones respiratorias bacterianas (por ejemplo, *Streptococcus pneumoniae*) es de suma importancia controlar el uso de antimicrobianos en pacientes ambulatorios. En el caso de algunos agentes patógenos entéricos (por ejemplo, *Salmonella*), es importante limitar el uso de antimicrobianos en los animales, y en el de los causantes de infecciones nosocomiales, es necesario mejorar el uso de antimicrobianos en pacientes hospitalizados y observar prácticas apropiadas de control de infecciones. El estudio del uso de antimicrobianos y de la resistencia [de varios microorganismos] a esos productos constituye una prioridad en el plan establecido por los Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) para hacer frente a la amenaza de las enfermedades infecciosas emergentes. El plan abarca cuatro metas: mejorar la vigilancia y la capacidad de respuesta, abordar las prioridades de investigación aplicada, fortalecer la infraestructura de salud pública de la nación y mejorar los programas de prevención y control necesarios para combatir las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes (13). Se puede encontrar más información en la página Web de los CDC sobre resistencia antimicrobiana: [www.cdc.gov/ncidod/ar/](http://www.cdc.gov/ncidod/ar/).

En 1999 se formó un Grupo de Trabajo Interinstitucional sobre Resistencia Antimicrobiana constituido por 10 organismos y departamentos federales, bajo la dirección conjunta de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, la Administración de Alimentos y Medicamentos y los Institutos Nacionales de Salud. Dicho grupo se encuentra preparando un plan de acción en salud pública para combatir la resistencia antimicrobiana,

con aportes de consultores especializados y el público en general. El plan abordará asuntos relacionados con vigilancia, prevención y control, investigaciones y elaboración de productos. La primera parte del plan, actualmente en preparación, se concentra en cuestiones nacionales, por ejemplo, las actividades para abordar la farmacorresistencia en los Estados Unidos. Ulteriormente, el grupo examinará las diversas medidas que necesitan tomar los organismos federales de los Estados Unidos en colaboración con instituciones internacionales asociadas para tratar las cuestiones de farmacorresistencia en el mundo. Una vez terminado, este plan servirá de modelo para las medidas coordinadas por las autoridades federales de los Estados Unidos destinadas a abordar el problema de la resistencia antimicrobiana.

Las metas de vigilancia de la resistencia antimicrobiana consisten en suministrar información pertinente y oportuna para ayudar a tomar decisiones terapéuticas, señalar prioridades para la elaboración de nuevos medicamentos y enfocar las medidas de prevención y control. La información necesaria sobre vigilancia incluye datos microbiológicos para cuantificar el grado de farmacorresistencia, datos epidemiológicos sobre los pacientes con infecciones resistentes para ayudar a identificar los factores de riesgo, y datos clínicos para evaluar la gravedad de las infecciones resistentes y su efecto para la salud pública. También se necesitan datos para vigilar las tendencias de los factores de riesgo, sobre todo del uso de antimicrobianos. Puesto que la resistencia se extiende a diversos agentes patógenos que exigen distintas medidas de prevención y control, la estrategia de vigilancia nacional de la resistencia antimicrobiana de los CDC tiene varios componentes. En la actualidad, estos incluyen proyectos de vigilancia de la resistencia en infecciones nosocomiales, agentes patógenos transmitidos por los alimentos (en colaboración con la Administración de Alimentos y Medicamentos [FDA] y el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos [USDA]), gonococos,

neumococos, *Mycobacterium tuberculosis*, el virus de la inmunodeficiencia humana y la malaria y, hasta cierto punto, la receta de antimicrobianos a pacientes ambulatorios (Apéndice).

Los sistemas de vigilancia exigen expansión y fortalecimiento en las esferas nacional e internacional. Es preciso abordar varios asuntos, incluso qué "combinaciones de microorganismos y medicamentos" deben recibir particular atención, el volumen de datos epidemiológicos y clínicos y sobre el uso de medicamentos que se debe recolectar, y las estrategias de muestreo óptimas. En el caso de algunos agentes patógenos, puede bastar con los sistemas centinela, pero en el de los agentes patógenos cuya tasa de resistencia puede variar mucho dentro de una sola región geográfica (por ejemplo, los neumococos), quizá sea necesario un método basado en la población. El método de normalización y control de la calidad en los laboratorios clínicos reviste particular importancia para garantizar la identificación oportuna y precisa de los microorganismos y la detección y notificación de resistencia. En los Estados Unidos y muchos otros países, varían la capacidad y el desempeño de los laboratorios clínicos. Las tendencias modernas de prestación de atención de salud en los Estados Unidos pueden facilitar u obstaculizar la vigilancia. Convendrá disponer de amplias bases de datos adquiridas por redes de organizaciones de atención de salud, incluso de organizaciones de atención regulada, e introducir mejoras en la normalización y transmisión de datos electrónicos. Por otra parte, en algunos casos, la presión de las medidas de contención de costos ha llevado a hacer un menor número de cultivos y pruebas de susceptibilidad, con perjuicio de la vigilancia. Otro asunto que debe abordarse es la forma de coordinar o combinar los diferentes sistemas de vigilancia actualmente establecidos, incluso los de los sectores público y privado (14).

Las prioridades en materia de investigación aplicada incluyen la identificación de la base molecular de la resistencia antimicrobiana y los factores de riesgo epidemiológico relacio-

nados con su manifestación y propagación, la creación de nuevos y mejores análisis de laboratorio para diagnóstico y la colaboración con otros organismos y la industria privada, la evaluación de la importancia de las nuevas vacunas y de los medicamentos huérfanos para prevenir y controlar la propagación de infecciones resistentes. Como parte de la ejecución del plan de infecciones emergentes de los CDC, hace poco se estableció un programa externo de investigación.

Quizá la mayor dificultad sea convertir la información obtenida de la vigilancia y la investigación en medidas prácticas de prevención y control en el campo de la salud pública. Un elemento clave de la estrategia de prevención consiste en asegurarse del uso prudente de los agentes antimicrobianos. Su uso está determinado por las políticas y prácticas de numerosas personas y organizaciones. Entre estos cabe citar clínicos, pacientes, instituciones de atención de salud, organizaciones de atención regulada, laboratorios clínicos, farmacéuticos, compañías farmacéuticas, productores agrícolas, organismos de salud pública, organismos de reglamentación, instituciones públicas y empresas privadas que pagan el costo de la atención médica. Un método seguido en el sector de salud pública para influir en tan diversos grupos comprende varios componentes, como intervenciones educativas para mejorar las prácticas de prescripción seguidas por los médicos y fomentar esperanzas más realistas entre los pacientes. Las directrices para la práctica clínica pueden ser útiles si se promueven activamente y si los médicos las consideran como un recurso desarrollado con su aporte. La observancia de esas directrices puede evaluarse con indicadores de uso apropiado de los antimicrobianos en evaluaciones de la calidad de la atención. Es posible que los análisis de costo-beneficio del uso prudente de antimicrobianos sean de particular importancia para influir en el uso de esos productos. Como suplemento de las medidas voluntarias, quizá se necesite considerar la posibilidad de establecer controles más directos, incluso políticas de reembolso que no apoyen el uso inapropiado

de antimicrobianos, control de los formularios nacionales y medidas de reglamentación. Por último, los sistemas de salud pública locales, estatales, federales e internacionales que, en muchos casos, se han atrofiado por la presión ejercida por las medidas de reducción de costos en los últimos años, deben recibir suficientes recursos para asegurarse de que puedan realizar actividades apropiadas tanto de vigilancia y respuesta como de prevención y control.

El reciente aumento de la resistencia antimicrobiana es causa de alarma, pero no de pesimismo. Se puede lograr una mejora de las prácticas de prescripción y reducir la propagación de la resistencia antimicrobiana. Los CDC, junto con los departamentos estatales de salud, las organizaciones de atención de salud y varias sociedades profesionales, han comenzado a evaluar otras intervenciones para reducir el uso de antimicrobianos y, por medio de vigilancia, cuantificar su efecto en la resistencia antimicrobiana. Sin embargo, la rápida propagación de la resistencia exige una respuesta inmediata y dinámica. Todos los médicos en ejercicio pueden ayudar si examinan su propia práctica y determinan dónde se puede reducir el uso innecesario de antimicrobianos con la mejora de los métodos de diagnóstico o la comunicación con los pacientes sobre la falta de beneficio, los posibles efectos colaterales para el paciente y la manifestación de farmacoresistencia. Las sociedades profesionales, instituciones de atención de salud y los CDC pueden proporcionar materiales para ayudar en este proceso. Al formar asociaciones de médicos, autoridades de salud pública y pacientes que realicen una labor eficiente, podremos prolongar la eficacia de los antimicrobianos disponibles en la actualidad y reducir la amenaza de la resistencia antimicrobiana para los pacientes de hoy y para las futuras generaciones.

## REFERENCIAS

1. Duchin JS, Breiman RF, Diamond A, et al. High prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* among children in a rural Kentucky community. *Pediatr Inf Dis J* 1995;14:745-750.
2. Cetron MS, Breiman RF, Jorgenson JH, et al. Multi-site population-based surveillance for drug resistant *Streptococcus pneumoniae* (DRSP). Abstract C-283. Abstracts of the 97<sup>th</sup>. General Meeting of the American Society for Microbiology, May 4-8, 1997. Washington, DC: American Society for Microbiology, pp. 169.
3. Archibald LK, Pryor E, Mathema B, et al. Antimicrobial resistance in U.S. hospitals: a comparison between inpatients and outpatient areas (Abstract M39). *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:47.
4. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) Report, data summary from October 1986-1996, issued May 1996. A report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Am J Infect Control* 1996;24:380-388.
5. Fridkin S, CDC. Comunicación personal.
6. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strains with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:135-136.
7. Update: *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin — United States, 1997. *MMWR* 1997;46:813-815.
8. Ploy MC, Grelaud C, Martin C, de Lumley L, Denis F. First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital. *Lancet* 1998;351:1212.
9. Moore M, Onorato IM, McCray E, Castro KG. Trends in drug-resistant tuberculosis in the United States, 1996-1996. *JAMA* 1997;278:833-837.
10. CDC Gonococcal Isolate Surveillance Project. World Wide Web. <http://www.cdc.gov/ncidod/dastlr/gcidir/gisp.html>
11. Wainberg MA, Friedland G. Public health implications of antiretroviral therapy and HIV drug resistance. *JAMA* 1998;279:1977-1983.
12. National antimicrobial resistance monitoring system. 1997 annual report. Atlanta, 1998.
13. Preventing emerging infectious diseases: a strategy for the 21<sup>st</sup>. century. Overview of the updated CDC plan. *MMWR* 1998;47(No.RR-15):1-14.
14. Institute of Medicine. Antimicrobial Resistance: Issues and Options. Washington, DC: National Academy Press; 1998:1-115.

## APÉNDICE: PROYECTOS DE VIGILANCIA DE LOS CDC ENFOCADOS PRINCIPALMENTE EN LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

### 1. Enfermedad neumocócica

La División de Enfermedades Bacterianas y Micóticas ha realizado vigilancia de enfermedades neumocócicas invasivas, incluso de infecciones farmacorresistentes, desde 1978. El primero en establecerse fue un sistema de vigilancia centinela de carácter voluntario destinado a evaluar la distribución de serotipos y la susceptibilidad antimicrobiana. El sistema, implantado inicialmente en 12 hospitales de 11 estados, se ha extendido con el tiempo a 54 hospitales de 26 estados. Con ese sistema, los investigadores de los hospitales participantes recogen todos los aislados neumocócicos de sitios estériles, junto con alguna información demográfica y clínica. Los aislados se envían a los CDC para serotipificación y prueba de susceptibilidad. En 1994, la División comenzó un activo programa de vigilancia de la enfermedad neumocócica invasiva, basado en la población. En la actualidad, ese sistema tiene sitios en ocho estados (población total de 16,5 millones de habitantes) y es administrado, en parte, por medio del Programa de Infecciones Emergentes. El personal de vigilancia de cada sitio mantiene contacto regular con todos los directores de los laboratorios de microbiología o médicos especializados en control de infecciones nosocomiales en sus respectivas zonas para detectar a los pacientes con *Streptococcus pneumoniae* aislado de la sangre o de otros sitios estériles. Se recogen los aislados clínicos y se someten a pruebas de susceptibilidad antimicrobiana en laboratorios de referencia. El personal de vigilancia llena un formulario de informe estandarizado sobre el caso de cada paciente. Además de vigilancia, el sistema ofrece infraestructura para estudios epidemiológicos y microbiológicos. [Dirigirse a: Cynthia Whitney, M.D., Division of Bacterial and Mycotic Diseases,

National Center for Infectious Diseases, CDC, Atlanta, GA 30333; teléfono (404) 639-4727.]

### 2. Infecciones nosocomiales

El Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales (NNIS) del Programa de Infecciones Nosocomiales (HIP) notifica los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana de las infecciones nosocomiales detectadas por medio de vigilancia activa en cerca de 260 hospitales participantes voluntarios. En un subgrupo de unos 40 hospitales, se acopian datos adicionales de los laboratorios de microbiología y farmacias en un estudio especial (proyecto ICARE) realizado en colaboración con la Facultad de Salud Pública de la Universidad de Emory. Los objetivos de este proyecto incluyen un examen más detallado de la relación entre el uso de antimicrobianos y la resistencia a esos productos y la detección temprana de nuevos mecanismos de resistencia mediante el establecimiento de una red centinela de laboratorios de microbiología en hospitales donde exista el sistema NNIS, que pueda identificar aislamientos específicos con resistencia antimicrobiana y enviarlos a los CDC. Tanto el sistema NNIS como el proyecto ICARE presentan a los hospitales informes semestrales que contienen datos y metodología para fines de comparación de los patrones de infección nosocomial y del uso de antimicrobianos en diferentes hospitales. Esto permite que el personal de los hospitales responda con rapidez a cualquier tasa excesiva de infección, resistencia o uso con el fin de reducir la resistencia antimicrobiana. [Dirigirse a: Scott Fridkin, M.D., Hospital Infections Program, National Center for Infectious Diseases, CDC, Atlanta, GA 30333; teléfono: (404) 639-6436.]

En colaboración con varios investigadores europeos, los CDC también han iniciado un Programa Internacional de Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana Emergente (INSPEAR) centrado en las infecciones nosocomiales. Este proyecto incluye la normalización de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana y la vinculación de los datos epidemiológicos y de los laboratorios para evaluar la eficacia de la vigilancia y las intervenciones para prevenir la manifestación y propagación de la resistencia antimicrobiana en los hospitales. Treinta hospitales de Francia, Alemania, Eslovenia, Polonia, Suiza, el Reino Unido y los Estados Unidos se han unido al INSPEAR hasta la fecha y se trabaja por conseguir el ingreso de otros. [Dirigirse a: Herve Richet, M.D., Hospital Infections Program, National Center for Infectious Diseases, CDC, Atlanta, GA 30333; teléfono: (404) 639-6413.]

### 3. Agentes patógenos zoonóticos transmitidos por los alimentos

El Sistema Nacional de Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana (NARMS) fue establecido en 1996 por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) para vigilar los cambios de la susceptibilidad antimicrobiana de los agentes patógenos zoonóticos transmitidos por los alimentos en el ser humano y los animales. Las metas incluyen el suministro de información oportuna para prolongar la vida útil de los medicamentos autorizados mediante la promoción del uso prudente de antibióticos, la identificación de campos para investigación más detallada y la orientación de las investigaciones en el campo de la resistencia antimicrobiana. Se determinó la susceptibilidad a 15 agentes antimicrobianos en aislados de *Salmonella*, *Escherichia coli* O157:H7 y *Campylobacter*, seleccionados al azar en sujetos humanos y animales. Los aislados de sujetos humanos se tomaron de

especímenes clínicos enviados por los laboratorios clínicos a los de salud pública de 14 departamentos estatales y locales de salud participantes. Los de origen animal se obtuvieron de varias fuentes, incluso de especímenes clínicos presentados al Laboratorio Nacional de Diagnóstico Veterinario, estudios de animales sanos y aislados recolectados en el momento del sacrificio. [Dirigirse a: Fred Angulo, D.V.M., Ph.D., Division of Bacterial and Mycotic Diseases, National Center for Infectious Diseases, CDC, Atlanta, GA 30333; teléfono: (404) 639-2840.]

### 4. Gonorrea

El Proyecto de Vigilancia de Aislados Gonocócicos (GISP) se estableció en 1986 para vigilar las tendencias de la resistencia antimicrobiana de *N. gonorrhoeae* en los Estados Unidos y establecer una base racional para la selección de tratamientos gonocócicos. Los datos y aislados se recogen en clínicas de tratamiento de enfermedades de transmisión sexual (ETS) en 26 ciudades. Los datos de este proyecto se emplearon para revisar las recomendaciones de tratamiento de ETS de los CDC en 1989, 1993 y 1997. Los objetivos específicos del GISP son vigilar las tendencias de la susceptibilidad antimicrobiana de *N. gonorrhoeae* y hacer una clasificación fenotípica de los aislados con resistencia antimicrobiana para describir la diversidad de esa resistencia en *N. gonorrhoeae*. [Dirigirse a: Joan Knapp, Ph.D., Division of AIDS, STD, and TB Laboratory Research, National Center for Infectious Diseases, CDC, Atlanta, GA 30333; teléfono: (404) 639-2840.]

### 5. *Helicobacter pylori*

*Helicobacter pylori* es la principal causa de úlcera péptica y de gastritis activa crónica. El proyecto de vigilancia de la resistencia antimicrobiana de *H. pylori* fue establecido en enero de 1999 por los CDC para determinar la prevalencia de resistencia antimicrobiana de *H. pylori* en los Estados Unidos y vigilar los

cambios de esa resistencia. Las metas de este proyecto son identificar los factores de riesgo relacionados con el aislamiento de cepas de *H. pylori* con resistencia antimicrobiana, determinar el resultado clínico de los pacientes infectados por cepas resistentes de *H. pylori* y utilizar los datos obtenidos para ayudar a optimizar las futuras estrategias de tratamiento de los pacientes infectados por ese microorganismo. La susceptibilidad antimicrobiana se determina a partir de aislados de *H. pylori* obtenidos de pacientes sometidos a endoscopia de las vías digestivas superiores en 10 centros de los Estados Unidos. [Dirigirse a: Cindy R. Friedman, M.D., Division of Bacterial and Mycotic Diseases, National Center for Infectious Diseases, CDC, Atlanta, GA 30333; teléfono: (404) 639-2206.]

## 6. Tuberculosis

Se notifica el perfil de susceptibilidad del aislado de cada caso de tuberculosis diagnosticado en los Estados Unidos, con resultados positivos en el cultivo, junto con los datos epidemiológicos y clínicos enviados a los departamentos estatales de salud que, a su vez, transmiten la información a los CDC. [Dirigirse a: Eugene McCray, M.D., Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, CDC, Atlanta, GA 30333; teléfono: (404) 639-8117.]

## 7. Virus de la inmunodeficiencia humana

En 1998, los CDC comenzaron a realizar pruebas de susceptibilidad a los antirretrovíricos en cepas del VIH obtenidas de grupos de pacientes con presunta infección reciente y a quienes se había recomendado profilaxis farmacológica para prevenir la transmisión. Estos incluyen adultos que presentan seroconversión, pacientes adultos que apenas inician el tratamiento antirretrovírico, mujeres y

lactantes incluidos en estudios de transmisión perinatal y pacientes fuente expuestos a punción con agujas por ser trabajadores de salud. [Dirigirse a: Walid Heneine, Ph.D., Division of AIDS, STD, and TB Laboratory Research, National Center for Infectious Diseases, CDC, Atlanta, GA 30333; teléfono: (404) 639-0218.]

## 8. Malaria

En los Estados Unidos, la vigilancia de la malaria farmacorresistente es pasiva, es decir, se limita a informes de casos. En África, se ha seguido a un grupo de voluntarios del Cuerpo de Paz en estudios prospectivos para evaluar el fracaso profiláctico. En ciertos otros países, se ha establecido un sistema centinela para vigilar el tratamiento de los pacientes enfermos con el fin de detectar fracasos clínicos que sirvan de marcadores de resistencia.

[Dirigirse a: Peter Bloland, D.V.M., M.P.V., Division of Parasitic Diseases, National Center for Infectious Diseases, CDC, Atlanta, GA 30333; teléfono: (404) 488-7787.]

## 9. Uso de medicamentos antimicrobianos

En la Encuesta Nacional de Atención Médica Ambulatoria de los CDC, realizada cada tres a cuatro años, se acopia información sobre una muestra de visitas ambulatorias tomada de una muestra probabilística nacional de médicos que atienden en consultorios. La encuesta ofrece datos sobre el diagnóstico de los pacientes y los medicamentos recetados, incluso antimicrobianos. En la Encuesta Nacional de Atención Médica Ambulatoria en los Hospitales, similar a la anterior, se recoge esa información en los departamentos de atención ambulatoria y de urgencias. [Dirigirse a: Cheryl Nelson, M.S.P.H., Division of Healthcare Statistics, National Center for Health Statistics, CDC, 6525 Belcrest Rd, Hyattsville, MD 20782; teléfono: (301) 436-7132.]

*Esta página dejada en blanco al propósito.*

## **SEGUNDA SECCIÓN**

# **USO DE ANTIMICROBIANOS Y FACTORES DETERMINANTES DE SU CONSUMO**

*Esta página dejada en blanco al propósito.*

# EL USO DE ANTIBIÓTICOS PARA PREVENIR LA MORTALIDAD INFANTIL<sup>1</sup>

Yehuda Benguigui<sup>2</sup>

---

*Los antibióticos son fundamentales para el tratamiento de un gran número de enfermedades infecciosas y pueden prevenir su gravedad e interrumpir un probable desenlace fatal. Desde su introducción, estos medicamentos han permitido salvar innumerables vidas en todo el mundo, con lo que han contribuido a modificar la tendencia de las tasas de morbilidad grave y mortalidad.*

*El uso de antibióticos para el tratamiento de los niños es aún más importante, ya que durante los primeros años de vida se presentan muchas enfermedades infecciosas. Por su elevada incidencia, tanto las infecciones respiratorias agudas (IRA) como la diarrea se encuentran entre las principales enfermedades infecciosas, pero se distinguen en que esta última puede prevenirse fácilmente con medidas básicas de saneamiento e higiene y su tratamiento solo a veces requiere antibióticos (para el tratamiento de la diarrea con sangre, atribuida a Shigella). Los antibióticos también son esenciales para prevenir la gravedad y la mortalidad por neumonía, que es la causa de más de 80% de todas las defunciones por IRA de niños menores de 5 años de edad en muchos países en desarrollo.*

*Por otra parte, con gran frecuencia los antibióticos se utilizan en forma innecesaria e inadecuada, lo que conlleva, entre otros problemas, el incremento de la resistencia bacteriana a los mismos. La resistencia bacteriana ha llevado a modificar los criterios de tratamiento y ha generado la necesidad de invertir constantemente en conocimientos y tecnología para crear nuevos fármacos para vencerla.*

*La estrategia de Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI), de la OPS/OMS y el UNICEF, propuesta como forma de abordaje de la atención de los niños que consultan los servicios de salud del primer nivel, está destinada a prevenir y controlar las enfermedades más frecuentes de ese grupo de población, entre las que las infecciones ocupan un lugar destacado. La estrategia contempla racionalizar la prescripción y mejorar el uso de los antibióticos, tanto por parte del personal de salud como de la comunidad. Mediante su aplicación en todos los países se espera mejorar el uso de los antibióticos en la prevención de la morbilidad grave y la mortalidad, y contribuir a la reducción de la mortalidad infantil en la mayoría de los países en desarrollo.*

---

<sup>1</sup> Trabajo presentado en la Conferencia Panamericana sobre Resistencia Antimicrobiana en las Américas. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud, Caraballeda, Venezuela, 2 al 4 de noviembre de 1998.

<sup>2</sup> Asesor Regional, Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI), Programa de Enfermedades Transmisibles, División de Prevención y Control de Enfermedades, Organización Panamericana de la Salud, Washington, DC. E.U.A.

## INTRODUCCIÓN

Alrededor de 500.000 niños menores de 5 años de edad mueren en la Región de las Américas anualmente. La mitad de estas muertes se debe a un conjunto de enfermedades que incluye las infecciones respiratorias agudas (IRA), especialmente la neumonía, y las enfermedades diarreicas. Para ambos problemas se dispone actualmente de medidas de prevención y control, como la administración oportuna y adecuada de un antibiótico, especialmente para el tratamiento de la neumonía.

El uso de antibióticos para el tratamiento de enfermedades ha contribuido a reducir la morbilidad grave y la mortalidad en la infancia. Lamentablemente, este beneficio no ha estado al alcance de muchos niños que lo requieren en la mayoría de los países en desarrollo. La falta de acceso a los servicios o al personal de salud, la carencia frecuente de estos medicamentos y su uso inadecuado son factores que, en forma individual o combinada, han limitado el impacto de los antibióticos en la morbilidad grave y la mortalidad en la infancia.

Las infecciones respiratorias agudas son las causas principales de mortalidad de los niños menores de 5 años de edad; entre ellas, la neumonía causa más de 80% de las defunciones y puede ser tratada con antibióticos. No obstante, la falta de acceso oportuno a un antibiótico afecta a gran parte de la población e impide que los niños se beneficien de estos medicamentos.

El uso inadecuado de antibióticos para el tratamiento de las enfermedades de los niños disminuye la disponibilidad de medicamentos para los casos que efectivamente los requieren. Además, contribuye a incrementar la resistencia bacteriana a esos fármacos y aumenta innecesariamente los costos de atención, tanto para los servicios de salud como para la familia del niño afectado.

En estas circunstancias, la vigilancia de la resistencia de las bacterias a los antibióticos adquiere doble importancia. Por un lado, permite valorar en forma continua el efecto del

uso inadecuado y excesivo de los antibióticos, como la disminución de su eficacia, y determinar las necesidades de investigación y producción de nuevas drogas. Por otro lado, los resultados de la vigilancia sirven para emitir recomendaciones sobre las prácticas de prescripción y utilización de los antibióticos, de manera que garanticen su efectividad en el tratamiento de las enfermedades infantiles.

La utilización de los resultados de la vigilancia para mejorar las prácticas de prescripción y utilización de los antibióticos, a su vez, es esencial para reducir la mortalidad de los menores de 5 años de edad asociada a la persistencia de muchas enfermedades infecciosas.

## MAGNITUD Y CARACTERÍSTICAS DE LA MORTALIDAD POR ALGUNAS ENFERMEDADES PREVALENTES DE LA INFANCIA EN LA REGIÓN DE LAS AMÉRICAS

En esta Región, aproximadamente 40% (de un total de 500.000) de las muertes de niños menores de 5 años de edad se debe a un conjunto de enfermedades para las cuales se dispone de medidas de prevención, diagnóstico precoz y tratamiento.

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) y la diarrea son la causa de la mayoría de esas muertes y representan en la actualidad 27% de las defunciones anuales de niños de esta edad (1, 2). Otras enfermedades infecciosas, como la malaria y las enfermedades prevenibles por vacunación, ocasionan cerca de 4% de las defunciones infantiles, al igual que la septicemia y la meningitis.

Gran parte de estas muertes se relaciona con la desnutrición, factor de riesgo de importancia máxima, ya que afecta gravemente la capacidad de respuesta del organismo del niño a las enfermedades y empeora el pronóstico y evolución de su cuadro clínico.

La distribución de estas muertes, sin embargo, no es similar; el análisis de la situación en cada país muestra grandes contrastes. Mientras en algunos países este conjunto de enfer-

medades es responsable de menos de 5% de las muertes de niños menores de 1 año de edad, en otros, su peso es 10 veces más alto, y una de cada 2 defunciones en este grupo se debe a alguna de estas causas. Las diferencias observadas en el peso de la mortalidad por estas causas entre los niños de 1 a 4 años es aún mayor: mientras en algunos países de la Región la proporción de defunciones debidas a infecciones respiratorias agudas y diarrea es de 8%, en otros alcanza entre 60% y 70%.

En ambos grupos de edad la mortalidad por IRA y diarrea está estrechamente relacionada con la tasa de mortalidad infantil (TMI) de los países, de la cual son un factor determinante de mucho peso. Por ejemplo, en los dos países de las Américas con las tasas de mortalidad infantil más bajas, Canadá y Estados Unidos, estas enfermedades en su conjunto causan 5% o menos de la mortalidad. Sin embargo, en los países con tasas de mortalidad infantil de más de 40 por 1.000 nacidos vivos, las IRA y la diarrea causan más de 30% de la mortalidad de los niños menores de 1 año de edad y más de 45% de los niños de 1 a 4 años de edad.

En los países que se encuentran entre los dos extremos mencionados anteriormente, se da una situación intermedia que señala las diferencias que existen aún entre los países en desarrollo. En aquellos con tasas de mortalidad infantil entre 20 y 40 por 1.000 nacidos vivos, estas enfermedades representan entre 20% y 40% de la mortalidad de los niños de 1 a 4 años de edad, y menos de 30% de la de los menores de 1 año. No obstante, entre los países en desarrollo con tasas de mortalidad infantil entre 10 y 20 por 1.000 nacidos vivos, las IRA y la diarrea causan menos de 20% de las muertes, tanto de los menores de 1 año de edad como de los niños de 1 a 4 años.

La mortalidad descrita está afectada por el subregistro, el cual es más alto en los países donde las tasas de mortalidad infantil son a su vez mayores. Por ejemplo, mientras el número de muertes registradas y estimadas debidas a diarrea y a neumonía e influenza es similar en los países con tasas de mortalidad infantil inferior a 20 por 1.000 nacidos vivos,

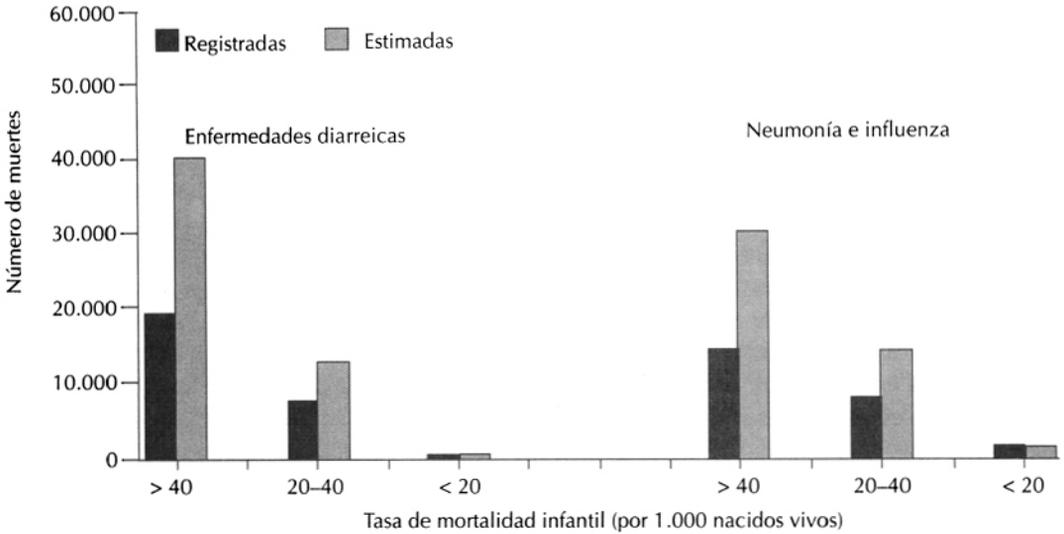
en los países cuya TMI es de más de 40 por 1.000, el número de muertes estimadas es más del doble del número de muertes informadas. En los países con TMI entre 20 y 40 por 1.000 nacidos vivos la diferencia entre el número de muertes registradas y estimadas es mucho menor que en el primer grupo, a pesar de lo cual se calcula que la mortalidad registrada es menos de 50% que la estimada (Figura 1).

El hecho de que las IRA y la diarrea causen una proporción menor de la mortalidad en algunos países en desarrollo muestra, por un lado, que es posible llevar a cabo acciones para reducir las defunciones por esas causas. Por otra parte, también señala el impacto que la reducción de esas afecciones puede tener en la mortalidad infantil. Ambos aspectos refuerzan la necesidad de apoyar acciones eficaces de control de estos problemas como manera de contribuir a una rápida reducción de la mortalidad infantil en las Américas. Estas acciones, a su vez, podrán contribuir a mejorar la equidad relacionada con las condiciones de salud de los niños.

## **EL PESO DE ALGUNAS ENFERMEDADES PREVALENTES DE LA INFANCIA EN LA MORBILIDAD DE LOS NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS DE EDAD**

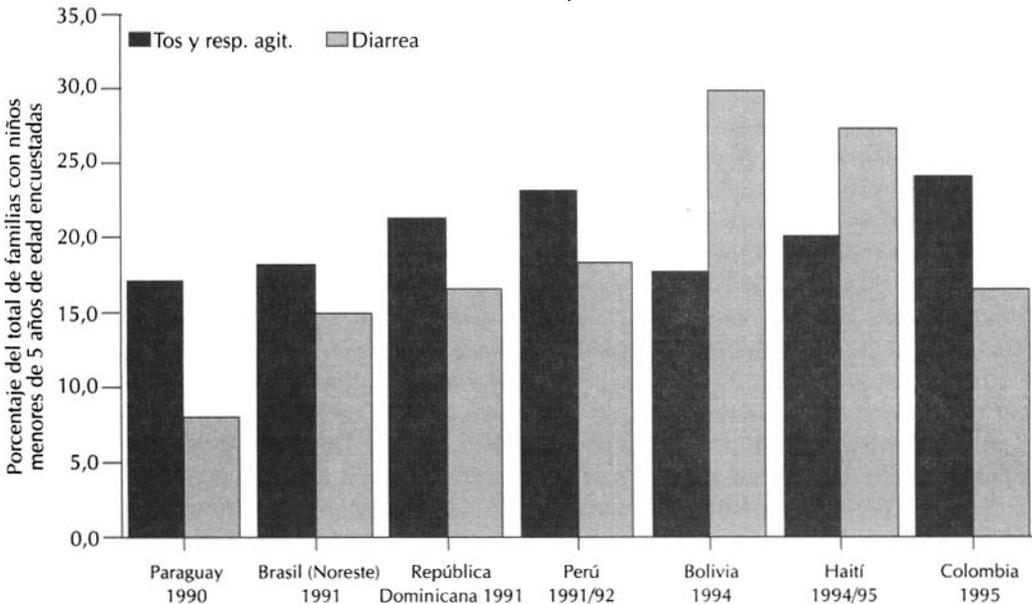
Distintas encuestas realizadas en países en desarrollo (3-9) ponen de manifiesto la frecuencia con que las IRA y la diarrea, las dos principales causas de mortalidad por estas enfermedades prevalentes de la infancia en los niños menores de 5 años de edad, afectan la salud. Entre 17% y 24% de las familias visitadas informaron haber tenido niños menores de 5 años de edad afectados por tos y respiración agitada en las dos semanas anteriores a la encuesta. Asimismo, entre 8% y 30% informaron haber tenido niños que habían padecido diarrea en algún momento durante ese período (Figura 2). Las IRA y la diarrea, además de ser las dos causas más frecuentes de enfermedad durante la niñez en la mayoría de los países en desarrollo, contribuyen al

**FIGURA 1. Número de muertes por neumonía e influenza y diarrea registrado y estimado correspondiente a niños de 1 semana a 11 meses de edad, países de América, agrupados según tasa de mortalidad infantil estimada, alrededor de 1995**



Fuente: Programa de Análisis del Situación de Salud, División de Salud y Desarrollo Humano. Programa de Enfermedades Transmisibles, División de Prevención y Control de Enfermedades, OPS/OMS.

**FIGURA 2. Porcentaje de niños que tuvieron un episodio de tos y respiración agitada o diarrea en las dos semanas anteriores a la encuesta. Algunos países de América, entre 1990 y 1995**



Fuente: Encuestas de Demografía y Salud.

deterioro de su estado nutricional, como consecuencia de las dificultades que presenta la alimentación del niño enfermo para las familias. Así se constituye un ciclo que aumenta los factores de riesgo de agravamiento y de mortalidad del niño afectado (10).

Otra forma de analizar la importancia de las IRA y la diarrea como causas de enfermedad en los niños es por medio de la proporción de consultas que esos trastornos representan del total de visitas pediátricas a los servicios de salud. En el Perú, por ejemplo, las consultas por IRA y por diarrea representan aproximadamente 90% del total de la atención en los servicios de salud (Figura 3). Si bien esta proporción es menor en otros países, ambas causas constituyen aproximadamente la mitad de las consultas de niños de esta edad en los servicios de salud. Las IRA y la diarrea también causan un número significativo de hospitalizaciones. Por ejemplo, en el Ecuador, esas enfermedades representan entre 50% y 60% del total de hospitalizaciones de niños menores de 5 años de edad.

Otra manera de ver la importancia de las enfermedades infecciosas como causa de morbilidad en la población es por medio de la carga de enfermedad que ellas representan para la población (11), expresada en años

de vida ajustados por discapacidad (AVAD) (Figura 4).

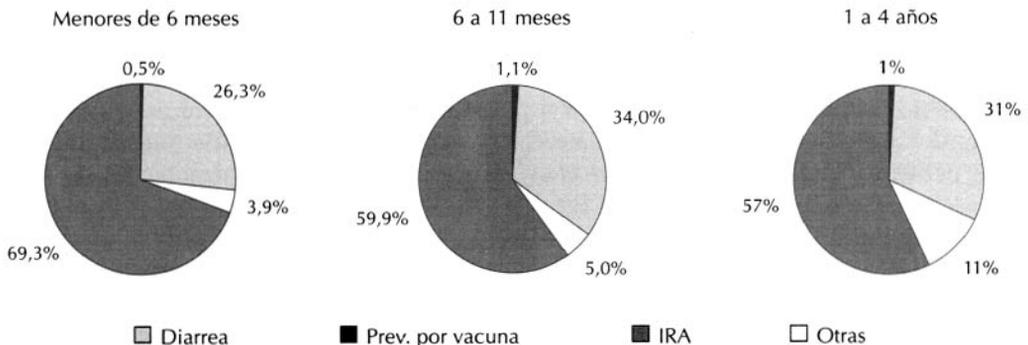
Las infecciones respiratorias agudas y la diarrea son las dos enfermedades infecciosas que ocasionan mayor número de años de vida ajustados por discapacidad, seguidas por el sida, que ocupa el tercer lugar.

## ACCESO A LA ATENCIÓN

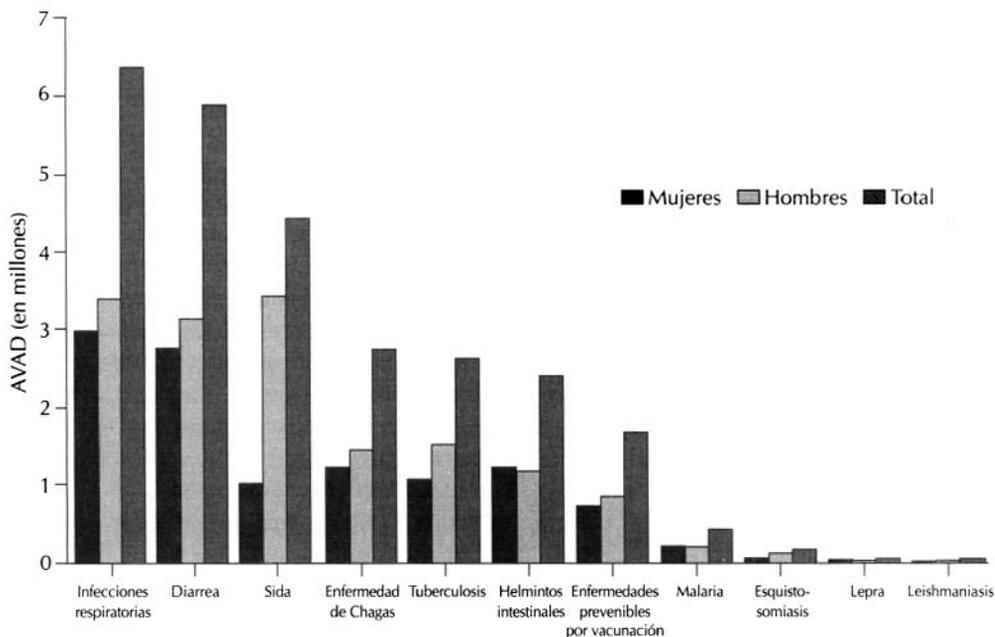
Las IRA y la diarrea ocasionan una gran proporción de la consulta ambulatoria y de las hospitalizaciones entre los niños, lo que pone de manifiesto la importancia de brindar acceso adecuado a la atención para prevenir episodios más graves y la muerte de muchos niños. En los países en desarrollo de la Región de las Américas, las condiciones de acceso a la atención de salud de la población varían, y hay sectores que no disponen de servicios ni personal de salud a una distancia razonable de sus hogares. Además, y aun cuando se dispone de la atención, muchos servicios y personal de salud no tienen la capacidad de dar respuesta a las necesidades de diagnóstico y tratamiento de los casos que atienden.

El acceso a la atención de la salud del niño y las características de los servicios definen en

**FIGURA 3. Distribución porcentual de las consultas de niños menores de 5 años de edad, por causa. Perú, 1992**



**FIGURA 4. Carga global de enfermedad asociada a enfermedades transmisibles en la población de América Latina y el Caribe, en años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), 1990**



gran medida el desenlace final de los episodios de IRA y diarrea, ya que determinan las posibilidades del paciente de recibir el tratamiento oportuno y adecuado según la enfermedad que lo afecta.

Se calcula que en la Región de las Américas aproximadamente un tercio de la población no tiene acceso a servicios de salud, lo que dificulta la atención, tanto en relación con la aplicación de medidas preventivas como con la atención precoz de enfermedades y problemas de salud. La falta de acceso a los servicios impide que muchos niños reciban atención del personal de salud cuando la necesitan a raíz de un episodio de enfermedad. Estas dificultades guardan relación directa con una mayor morbilidad grave y mortalidad por causas evitables; ambas se observan en los países en desarrollo con mayor frecuencia cuando se comparan con las cifras correspondientes a países desarrollados. Tales diferen-

cias también surgen en las comparaciones entre las distintas regiones de un mismo país, ya sea en desarrollo o industrializado.

Las muertes domiciliarias pueden considerarse el hecho de mayor gravedad y se deben a un conjunto de circunstancias entre las que intervienen factores relacionados con la familia que cuida al niño y con las posibilidades que se ofrecen a esa familia para buscar atención para la enfermedad. Ambos aspectos deben considerarse en forma conjunta, ya que la alarma que lleva a buscar atención fuera del hogar está determinada por las dificultades que la familia debe enfrentar durante la búsqueda de atención.

Cuando no hay servicios ni personal de salud cercanos al hogar, la familia demorará la búsqueda de atención. Procederá del mismo modo si el horario de atención es restringido, las esperas en el servicio son largas, hay antecedentes de falta de medicamentos o malos

resultados de consultas anteriores o si existen barreras económicas, culturales o de trato al paciente.

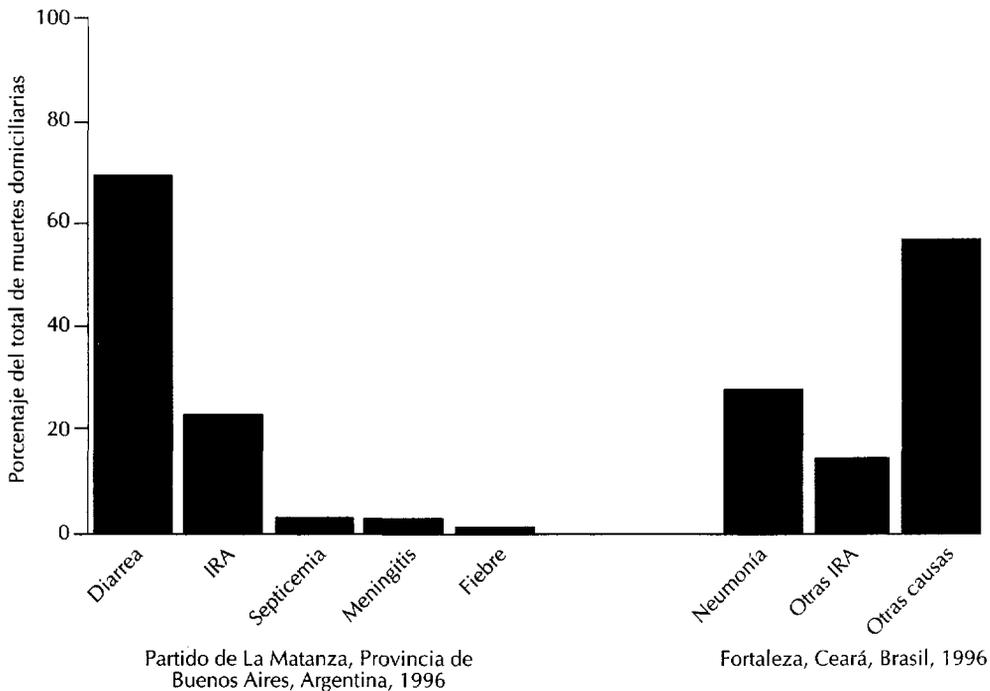
La magnitud de la mortalidad domiciliaria se ha estudiado en diversos países. Se ha observado que la búsqueda de atención no solo se ve afectada por la distancia entre la vivienda y los servicios o el personal de salud, sino también por dificultades en el acceso oportuno y apropiado a la atención cuando la familia la necesita. En una zona urbana de Argentina, las muertes domiciliares representaron 32% del total de defunciones de niños menores de 5 años de edad, y en un área urbana de Fortaleza, Brasil, la proporción fue de casi 50%. En ambos estudios, la diarrea y las infecciones respiratorias agudas fueron las causas más frecuentes de la defunción en el hogar, según se determinó por los signos y síntomas descritos por la familia (Figura 5). Muchas de es-

tas muertes se podrían haber evitado si los niños hubieran tenido acceso al tratamiento en forma oportuna.

En algunas encuestas realizadas en la comunidad (3-9) se evaluó la actitud de los padres y familiares respecto de la búsqueda de atención fuera del hogar para los niños afectados por IRA. En general, menos de la mitad de los niños estudiados que presentaron episodios de tos o dificultad para respirar en las dos semanas previas a la encuesta fueron llevados por sus padres a un servicio de salud para su evaluación y tratamiento (Figura 6). Esta proporción fue muy baja en algunos países. Por ejemplo, en Haití, solo entre 16% y 34% de los niños con tos o dificultad para respirar fueron llevados a un servicio de salud en busca de atención.

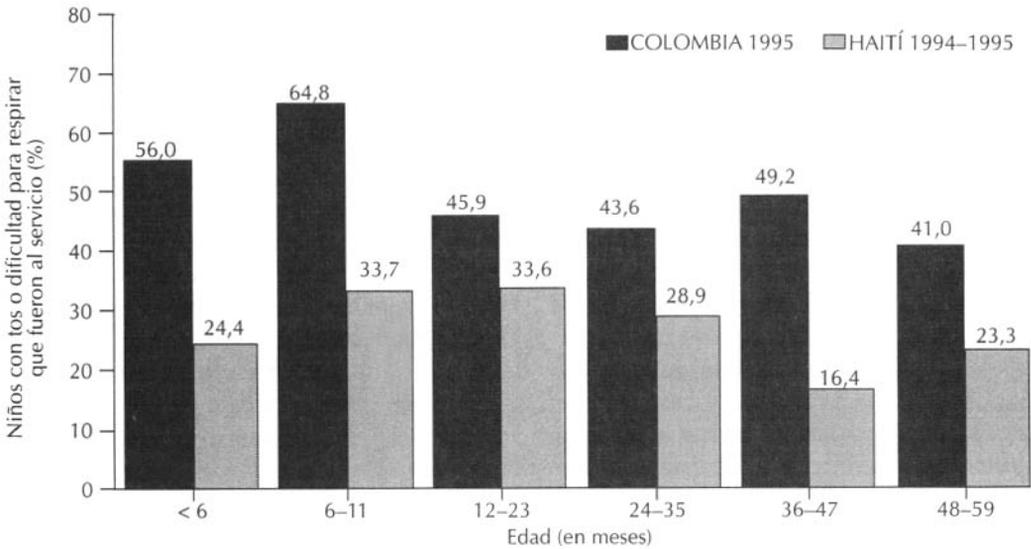
El no buscar atención fuera del hogar no es necesariamente una mala decisión por parte de

**FIGURA 5. Principales causas de muerte domiciliaria de niños menores de 5 años de edad. Estudios realizados en Argentina y Brasil, 1996**



Fuente: Barbato A. y col. (Buenos Aires, Argentina, 1996); Rey L.C. y col. (Fortaleza, Ceará, Brasil).

**FIGURA 6. Porcentaje de niños menores de 5 años de edad con tos o dificultad para respirar que fueron llevados a atenderse a un servicio de salud. Encuestas realizadas en Colombia, 1995 y Haití, 1994-1995**



Fuente: Encuestas Nacionales de Demografía y Salud. Institute for Resource Development/Macro International, Inc.

la familia, especialmente porque la gran mayoría de los episodios de tos en un niño menor de 5 años de edad evoluciona favorablemente al cabo de pocos días, con solo tratamiento sintomático administrado en el hogar. Sin embargo, algunos casos de IRA, especialmente aquellos que se acompañan de dificultad para respirar, pueden ser causados por neumonía y requerir tratamiento oportuno por parte del personal de salud; de lo contrario, la gravedad y mortalidad son mayores.

**USO DE ANTIBIÓTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES DE LA INFANCIA EN LOS SERVICIOS DE SALUD Y LA COMUNIDAD**

Muchos niños que podrían beneficiarse del tratamiento con antibióticos no reciben este tipo de medicamento por limitaciones en el acceso; la mayoría de los casos de IRA que lle-

gan a la consulta en los servicios de salud reciben tratamiento con antibióticos, aun cuando estos medicamentos no se requieran para la evolución favorable del episodio o su curación. De todos los niños que consultan por IRA, entre 40% y 60% reciben habitualmente antibióticos como tratamiento, proporción que llega a más de 70% en muchos servicios de salud. Solo una mínima proporción de estos antibióticos se utiliza para el tratamiento de neumonía y otitis de los niños menores de 5 años de edad, que son las dos causas de IRA que con mayor frecuencia requieren antibióticos, teniendo en cuenta que la faringitis estreptocócica es poco frecuente antes de los 4 años de edad. De este modo, los antibióticos que se utilizan diariamente en los servicios de salud para el tratamiento de las IRA en su mayoría no son necesarios para detener la evolución de la enfermedad, ni ayudan a prevenir el agravamiento.

El Cuadro 1 presenta la magnitud de la inversión innecesaria en antibióticos para el tra-

**CUADRO 1. Uso innecesario de antibióticos para el tratamiento de las infecciones respiratorias agudas entre los niños menores de 5 años de edad, estimado para los Estados Unidos de América, 1996**

Tipo de infección	Número de prescripciones de antibióticos anuales	Porcentaje innecesario	Razón del error
Infección del oído	23 millones	30%	No es necesario administrar antibióticos a un niño que tiene resfrío y secreción detrás del tímpano sin dolor de oído, inflamación de la membrana timpánica o fiebre
Dolor de garganta	13 millones	50%	Los antibióticos no deben ser utilizados a menos que una prueba confirme que el dolor de garganta se debe a infección estreptocócica
Sinusitis	13 millones	50%	Si un paciente no tiene dolor en la cara o inflamación, los estudios sostienen que se debe esperar aproximadamente 10 días para evaluar la mejoría de los síntomas antes de prescribir antibióticos
Bronquitis	16 millones	80%	Los estudios no han mostrado beneficios del tratamiento con antibióticos, excepto en algunas infecciones específicas o casos de pacientes con enfermedad pulmonar crónica grave
Resfrío común	18 millones	100%	Las infecciones por virus no responden a los antibióticos
<b>Total</b>	<b>83 millones</b>	<b>60%</b>	

tamiento de episodios de IRA entre los niños en los Estados Unidos de América en 1996: aproximadamente 60% de todos los antibióticos utilizados para tratar estas afecciones, o casi 50 millones de prescripciones, se consideran innecesarios para lograr una buena evolución del cuadro de enfermedad.

El uso innecesario de antibióticos no tiene como única repercusión el costo final de la atención. Teniendo en cuenta que ningún medicamento es totalmente inocuo, la administración innecesaria de estos antibióticos a los menores de 5 años de edad, a menudo repetidamente, expone a los niños a los efectos adversos potenciales de estos medicamentos y contribuye a la generación de resistencia bacteriana. Asimismo, y en particular en los países en desarrollo, la indicación de antibióticos en forma innecesaria genera escasez de medicamentos para el tratamiento de los casos que sí lo necesitan y pone en riesgo de mayor gravedad y muerte a la población infantil.

La magnitud de la prescripción innecesaria de antibióticos se acompaña de la falta de adhesión, por parte de los padres del paciente,

al tratamiento indicado. Esta situación se presenta tanto entre los casos en que se justifica el medicamento como en aquellos en los que este no producirá ningún beneficio al paciente. Los estudios de eficiencia de los servicios de salud realizados en América Latina han mostrado que solo una de cada cuatro personas que consulta los servicios de salud ha comprendido, con limitaciones, las indicaciones del personal de salud sobre el tratamiento. Es más, solo 8% de los niños recibieron adecuadamente en el hogar el tratamiento indicado. En el resto de los casos, es decir 92%, el tratamiento se dio incorrectamente, ya sea por problemas de posología o dilución, duración menor que la indicada o cantidad de antibiótico (12).

Todos estos factores señalan que, aún cuando los niños tengan acceso a un servicio de salud y el personal indique el tratamiento necesario y adecuado para la enfermedad, el medicamento se administra correctamente a menos de 10% de los casos.

El hecho de que los padres no cumplan todas las indicaciones del tratamiento del niño surge,

en parte, del uso frecuente de antibióticos sin la debida explicación y educación respecto de la importancia del empleo responsable de estos fármacos. La administración incorrecta de antibióticos favorece la resistencia bacteriana, ya que muchas veces los medicamentos se administran al niño en dosis bajas, que generan la selección de cepas resistentes.

Por otra parte, en los casos en que el antibiótico constituye la intervención esencial para la remisión de la enfermedad, el incumplimiento de las indicaciones de tratamiento en cuanto a dosis, duración o intervalo entre dosis puede contribuir a la mayor duración o gravedad del episodio. Lo anterior se refiere exclusivamente a los tratamientos administrados en los servicios de salud. No obstante, muchos casos son tratados con antibióticos por propia decisión de los padres, sin indicación del personal de salud. En este sentido, la automedicación es un factor adicional que contribuye al uso innecesario e inadecuado de los antibióticos.

Debido a su frecuencia elevada y por constituir el tratamiento habitual que los servicios de salud brindan para este tipo de enfermedad, las IRA son la causa principal de administración de antibióticos a los niños menores de 5 años de edad, por decisión de los padres. Un estudio sobre las solicitudes de antibióticos de las familias a las farmacias mostró que en más de 90% de los casos estos medicamentos se piden para tratar infecciones respiratorias agudas y en menos de 10%, para el tratamiento de otro tipo de enfermedad (Figura 7). En ese mismo estudio se observó que dos de cada tres solicitudes de antibióticos correspondían a amoxicilina, ampicilina o cotrimoxazol; el tercio restante incluía diversos antibióticos, incluso cefalosporinas, eritromicina, aminoglucósidos y cloranfenicol.

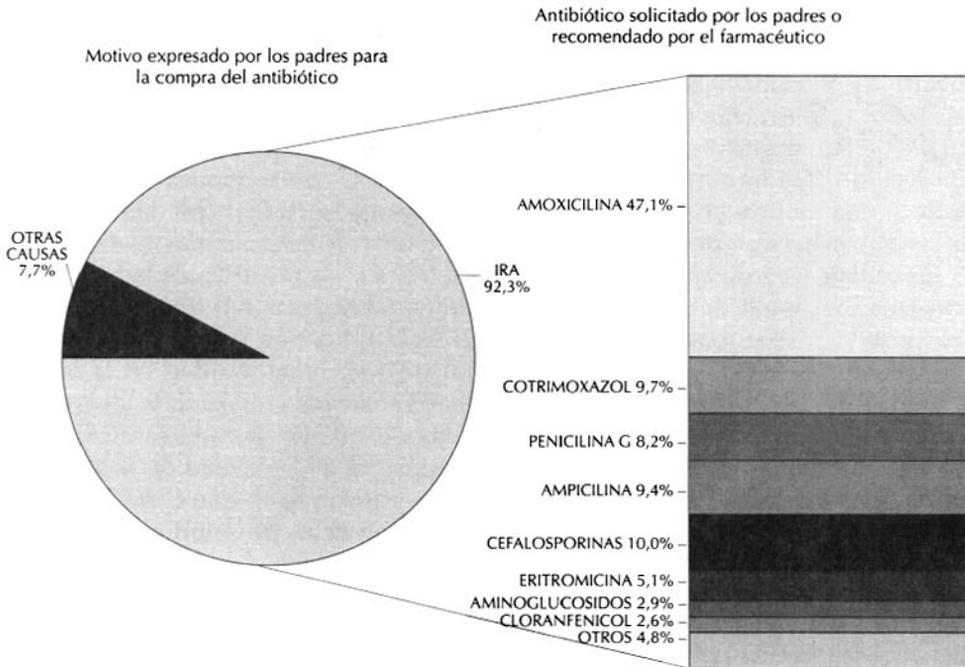
Los criterios de los padres para solicitar antibióticos a las farmacias tienen como base recomendaciones previamente emitidas por un servicio de salud o la información que reciben de otras personas que tuvieron experiencias anteriores "similares" de episodios de una IRA infantil. Por esta razón, la racionalidad en el uso

de antibióticos en los servicios de salud es esencial, no solo para disminuir su administración innecesaria por parte del personal de salud, sino para inculcar a la comunidad una actitud más responsable respecto a la automedicación indiscriminada de este tipo de fármaco.

Cuando los antibióticos se utilizan sin indicación del personal de salud, puede ser aún más frecuente su administración incorrecta en cuanto a dosis, intervalos entre dosis y duración del tratamiento, especialmente debido a que la mayor parte de los sitios de expendio de medicamentos no están a cargo de profesionales de salud. En ocasiones, también se observa que las presentaciones disponibles de los antibióticos no alcanzan para completar un tratamiento, lo que impide de antemano que el niño reciba la dosis necesaria para su curación. Asimismo, en algunos sitios de expendio de medicamentos se fraccionan los antibióticos para poder vender la cantidad de comprimidos necesarios para 1 ó 2 días, aun cuando la indicación correcta sea de 7 a 10 días.

Hay varias razones que justifican la necesidad de profundizar las acciones que se están llevando a cabo en los países en desarrollo con el fin de brindar acceso universal a medidas de prevención y control apropiadas, tanto en el servicio de salud como en el hogar. Entre ellas se encuentran la mortalidad alta por causas evitables que aún persiste entre los niños menores de 5 años de edad y la influencia del acceso al tratamiento precoz y adecuado con antibióticos en la prevención de la mortalidad y en la reducción de la gravedad de los episodios de enfermedad. Si a lo anterior se suma la utilización abusiva e incorrecta de los antibióticos para el tratamiento de enfermedades de niños menores de 5 años de edad y se contribuye así a la generación de resistencia bacteriana, se vuelve necesario incluir en las intervenciones un fuerte componente de mejoramiento de la calidad de la atención. Como resultado, debería reducirse la prescripción y utilización inadecuada de antibióticos y hacerse hincapié en la vigilancia de la resistencia de las bacterias a los antibióticos en uso,

**FIGURA 7. Antibióticos solicitados en farmacias para el tratamiento de las infecciones respiratorias agudas de niños menores de 5 años de edad, Santa Fe, Argentina, 1990**



Fuente: Instituto Nacional Emilio Coni. Ministerio de Salud y Acción Social, Argentina.

de modo que garanticen la eficacia de los tratamientos utilizados.

### MEJORAMIENTO DEL USO DE LOS ANTIBIÓTICOS PARA PREVENIR LA MORTALIDAD

El mayor acceso de la población a la atención de las enfermedades y los problemas de salud de los niños y la utilización de criterios estandarizados para evaluar, clasificar y tratar las enfermedades durante la niñez son las dos líneas de acción más eficaces para reducir la mortalidad y morbilidad grave en la infancia. Ambas contribuirían también a mejorar la calidad de la atención y a disminuir el uso ex-

cesivo e innecesario de antibióticos en los servicios de salud y en la comunidad.

El fortalecimiento de la vigilancia de la eficacia de los antibióticos en el tratamiento de las enfermedades que con mayor frecuencia afectan a los niños y que requieren este tipo de fármacos para su curación, es también fundamental para garantizar que las intervenciones propuestas contribuyan a reducir la morbilidad grave y la mortalidad.

### Acceso a una atención de la salud del niño adecuada en las Américas

Desde fines del decenio de 1980, la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) ha dado

apoyo para elaborar y poner en práctica intervenciones como las descritas anteriormente. Ellas se han plasmado en las estrategias de manejo estándar de casos de diarrea<sup>3</sup> y de IRA<sup>4</sup>, que permitieron incrementar el acceso de la población a personal y servicios de salud capacitados para evaluar, clasificar y tratar adecuadamente estas enfermedades infantiles (13). Debido a la importancia del uso excesivo de los antibióticos en el manejo cotidiano de las IRA en los servicios de salud y en el hogar, los beneficios de la aplicación de estas estrategias van más allá de reducir la mortalidad y morbilidad por esas causas (morbilidad grave en el caso de las IRA), puesto que contribuyen a disminuir el uso inadecuado de estos medicamentos. De este modo, la adopción de estas intervenciones y su aplicación en los servicios de salud del primer nivel en los países han contribuido a brindar a un número cada vez mayor de niños acceso a una atención de calidad adecuada para las enfermedades que con mayor frecuencia afectan su salud (14).

En años recientes, la OPS/OMS y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) analizaron estas y otras estrategias relacionadas con el control de enfermedades y problemas de salud de la infancia, y elaboraron una nueva intervención que tiene por fin abordar la atención de los niños en los servicios de salud y en el hogar y mejorar la eficiencia de la atención. La estrategia de Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI) es el producto de esa tarea conjunta, y se presenta como la única intervención que, aplicada a la atención de los niños que consultan a los servicios de salud, permite evaluar completamente la salud del niño, identificar las enfermedades y los problemas de salud más frecuentes y darle tratamiento completo al niño. La atención contem-

pla además la aplicación sistemática de medidas de prevención y promoción de la salud que contribuyen a mejorar el cuidado y la atención del niño tanto en el hogar como en la comunidad (15).

La estrategia AIEPI integra todas las acciones de control y combate las principales causas de defunción de los niños por medio de la prevención y del tratamiento. Asimismo, contribuye a mejorar las habilidades del personal de salud y el funcionamiento de los sistemas de salud y las prácticas de la familia y la comunidad respecto a la atención del niño (16, 17). Su aplicación puede producir un gran impacto en la mortalidad en la infancia, la morbilidad y la gravedad de los episodios de enfermedad que afectan a los niños. También repercutirá en la calidad de la atención, cuidado y tratamiento que el niño recibe, tanto en los servicios de salud como en el hogar (Recuadro 1).

En octubre de 1998, como resultado de los esfuerzos realizados por los países para aplicar la estrategia de AIEPI se había capacitado

#### RECUADRO 1. Objetivos de la estrategia de Atención Integrada de las Enfermedades Prevalentes de la Infancia

- Reducir la mortalidad por enfermedades prevalentes en los niños menores de 5 años de edad, específicamente las muertes debidas a enfermedades diarreicas, infecciones respiratorias agudas, desnutrición, sarampión y malaria.
- Reducir el número y gravedad de casos de enfermedades diarreicas, infecciones respiratorias agudas y sarampión.
- Mejorar la calidad de atención del niño en los servicios de salud, disminuyendo el uso inadecuado de tecnologías de diagnóstico y tratamiento.
- Introducir aspectos de promoción y prevención de la salud infantil en la rutina de la atención de los servicios de salud.
- Extender la atención integrada al nivel comunitario.

<sup>3</sup> Organización Panamericana de la Salud. *Manual de tratamiento de la diarrea*. Serie PALTEX para Ejecutores de Programas de Salud, No. 13; 1997.

<sup>4</sup> Organización Panamericana de la Salud. *Atención del niño con infección respiratoria aguda*. Serie PALTEX para Técnicos Medios y Auxiliares, No. 21; 1992.

a casi 5.000 personas para realizar adecuadamente la evaluación, clasificación y tratamiento de los niños en 600 servicios de salud del primer nivel de atención. Todo este esfuerzo, que se multiplicará en los próximos años, está destinado a incrementar el porcentaje de reducción anual de la mortalidad, tanto entre los niños menores de 1 año de edad como entre los de 1 a 4 años. Se propone con ello alcanzar las metas de la Cumbre Mundial en Favor de la Infancia fijadas para el año 2000, y proyectar el descenso de la mortalidad infantil más allá de ese año para disminuir en un total de 100.000 el número de muertes de niños menores de 1 año de edad entre 1999 y el año 2002 (18).

### Estudio multicéntrico de resistencia del neumococo a los antibióticos

En los últimos años, la OPS/OMS también coordinó un sistema conjunto con los países de América Latina y el Caribe para la vigilancia del neumococo. El propósito del sistema es identificar la prevalencia de los distintos serotipos que afectan a la población de los distintos países (19) y evaluar la resistencia bacteriana a los antibióticos, para incrementar el conocimiento sobre este problema en la Región, ya que la mayor parte de la información que existe actualmente proviene de países desarrollados.

El estudio multicéntrico de resistencia del neumococo a los antibióticos, incluye varios países de la Región de las Américas que están proporcionando información sobre los serotipos del microorganismo causante de enfermedad. Potencialmente esta información podría servir para elaborar una vacuna. También se obtienen datos sobre el perfil de sensibilidad del neumococo para evaluar la resistencia del microorganismo en la Región (20).

A partir de los resultados de ese estudio se ha podido obtener información actualizada sobre la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos: 24% en conjunto para todos los aislamientos realizados en Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y

Uruguay, con variaciones entre los países (21–24). Si bien estas cifras no pueden extrapolarse al total de los casos de neumonía causada por *S. pneumoniae*, en virtud de que las muestras fueron obtenidas de casos en su mayoría detectados en hospitales, sí brindan información sobre la circulación de cepas resistentes a los antibióticos de primera elección que se recomiendan para el tratamiento de la neumonía en el primer nivel de atención con base en la estrategia AIEPI.

La ampliación de estos estudios permitirá disponer de un mayor número de datos respecto a la sensibilidad de las bacterias a los diferentes antimicrobianos en uso para el tratamiento de la neumonía, así como de otras enfermedades invasivas, tales como septicemia o meningitis. Esta información permitirá adecuar en forma continua las recomendaciones de tratamiento contenidas en la estrategia propuesta para reducir la mortalidad y la morbilidad grave en los niños y mejorar la calidad de su atención, tanto en los servicios de salud como en el hogar.

La vigilancia de la resistencia bacteriana a los antibióticos también permitirá resaltar la necesidad de mejorar los criterios para la utilización de los antibióticos, tanto en los servicios de salud como en la comunidad, con el fin de reducir las repercusiones del uso incorrecto y excesivo de estos fármacos en la generación de resistencia bacteriana.

### REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud. *Estadísticas de salud de las Américas*. Edición de 1998. Washington, DC: OPS; 1998. (Publicación Científica 567).
2. Organización Panamericana de la Salud. *La salud en las Américas*. Edición de 1998. Washington, DC: OPS; 1998. (Publicación Científica 569).
3. Centro Paraguayo de Estudios de Población. Demographic and Health Surveys. Institute for Resource Development/Macro Systems, Inc. Encuesta Nacional de Demografía y Salud 1990. Paraguay, febrero de 1991.
4. Sociedade Civil Bem-Estar Familiar no Brasil — BEMFAM. Demographic and Health Surveys. Macro International Inc. Pesquisa sobre Saúde Familiar no Nordeste Brasil 1991. Outubro 1992.

5. Instituto de Estudios de Población y Desarrollo, Profamilia. Oficina de Planificación. Demographic and Health Surveys, Institute for Resource Development/Macro Systems, Inc. República Dominicana. Encuesta Demográfica y de Salud 1991. Septiembre de 1992.
6. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Asociación Benéfica PRISMA. Demographic and Health Surveys. Macro International, Inc. Perú. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 1991/1992. Septiembre de 1992.
7. Instituto Nacional de Estadística. Demographic and Health Surveys. Macro International Inc. Bolivia. Encuesta Nacional de Demografía y Salud 1994. Octubre de 1994.
8. Institut Haïtien de l'Enfance. Demographic and Health Surveys. Macro International Inc. Haïti. Enquête Mortalité, Morbidité et Utilisation des Services EMMUS-II 1994/95. Décembre 1995.
9. PROFAMILIA, Asociación Pro-Bienestar de la Familia Colombiana. Demographic and Health Surveys. Institute for Resource Development/Macro International, Inc. Colombia. Encuesta Nacional de Demografía y Salud 1995, 1996.
10. O'Donnell A, Bengoa JM, Torún B, Caballero B, Pantin EL, Peña M, eds. *Nutrición y alimentación del niño en los primeros años de vida*. Programa Ampliado de Libros de Texto (PALTEX), OPS/OMS, CESNI y Fundación CAVENDES. Washington, DC; 1997.
11. Banco Mundial. *Informe sobre el desarrollo mundial 1993. Invertir en salud*. Washington, DC: Banco Mundial; 1993.
12. Benguigui Y, ed. *Investigações Operacionais sobre o Controle das Infecções Respiratórias Agudas (IRA) em Brasil*. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 1997. (Serie HCT/AIEPI-2).
13. Benguigui Y, López Antuñano FJ, Schmunis G, Yunes J. *Infecciones respiratorias en niños*. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 1997 (Serie HCT/AIEPI-1).
14. Benguigui Y, Valenzuela C, eds. *Investigaciones operativas sobre el control de las infecciones respiratorias agudas (IRA) en los niños en América Latina y el Caribe*. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 1998. (Serie HCT/AIEPI - 3E).
15. Organización Panamericana de la Salud. *Atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia. Curso clínico de 11 días*. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 1996 (HCP/HCT/ARI/CDD/96.4).
16. Organización Panamericana de la Salud. *Consideraciones sobre la estrategia AIEPI*. Washington, DC: OPS; 1997. (HCP/HCT/AIEPI/97.19).
17. Organización Panamericana de la Salud. *Atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia. Propuesta regional para su implementación*. Washington, DC: OPS; 1995. (HCP/HCT/ARI-CDD/95.24).
18. Organización Panamericana de la Salud. Actas de la 25ª Reunión de la Conferencia Sanitaria Panamericana, 21-25 de Septiembre de 1998. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 1999.
19. Di Fabio JL, Homma A, De Quadros C. Epidemiological Surveillance Network for *Streptococcus pneumoniae*. *Microbial Drug Resistance* 1997; 3(2).
20. Kertz D, Di Fabio JL, et al. Invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in Latin American children: Results of the Pan American Health Organization Surveillance Study. *Clinical Infectious Diseases* 1998;26:1355-1361.
21. Rossi A, Ruvinsky R, 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. *Microbial Drug Resistance* 1997;3 (2):135-140.
22. Castañeda AL, et al. Distribution of capsular types and antimicrobial susceptibility of invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Colombian children. *Microbial Drug Resistance* 1997;3(2):147-152.
23. Echániz-Aviles ME, et al. Antimicrobial susceptibilities and capsular types of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolated in children in Mexico City. *Microbial Drug Resistance* 1997;3(2):153-157.
24. Hortal M, et al. Capsular type distribution and susceptibility to antibiotics of *Streptococcus pneumoniae* clinical strains isolated from Uruguayan children with systemic infections. *Microbial Drug Resistance* 1997;3(2):159-163.

# USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS: POLÍTICAS, REGLAMENTACIÓN Y NORMAS REGIONALES<sup>1</sup>

Enrique Fefer<sup>2</sup>

---

*El uso racional de los antibióticos no puede ser abordado efectivamente de manera aislada, ya que es resultado de numerosos factores que afectan la comercialización, prescripción, dispensación y uso de los medicamentos en general. Se resumen aquí las tendencias del mercado farmacéutico global que tienen especial importancia para el sector salud. También se describen algunas intervenciones de carácter educativo, administrativo y regulador que están al alcance de los países en desarrollo y que, aplicadas en su conjunto, contribuyen a racionalizar el uso de los fármacos. Los organismos reguladores controlan la entrada de productos farmacéuticos al mercado, por lo que es fundamental que cuenten con los elementos necesarios para cumplir con su misión de salvaguardar la salud pública.*

## INTRODUCCIÓN

Esta es una época de grandes y frecuentes avances en el campo de la medicina. Sin duda esa es la impresión que se tiene al leer la prensa o escuchar la televisión. Los nuevos medicamentos no solo están dirigidos a la prevención o tratamiento de enfermedades, sino también a mejorar la calidad o el estilo de vida, como Prozac™ y, por supuesto, Viagra™ que, cual celebridades de Hollywood o Wall Street,

aparecen en portadas de revistas como *Time* y *Business Week*.

La posibilidad de que estos fármacos produzcan efectos adversos no es un tema tan atractivo. Es así que pasó casi desapercibido un artículo de mayo pasado en el *Journal of the American Medical Association* sobre reacciones adversas en pacientes hospitalizados, el cual documenta que los medicamentos son la sexta causa de muertes hospitalarias (1). El caso de Fen-Phen demostró que el entusiasmo por los efectos positivos visibles a corto plazo llevó tanto a los médicos como a los usuarios a prácticas que van más allá de lo correcto en lo científico y, posiblemente, en lo ético (2).

Todo lo anterior viene a subrayar que la tarea de promover un uso correcto de antibióticos no es fácil. Este desafío es parte de un problema mayor de uso inapropiado de los

---

<sup>1</sup> Trabajo presentado en la Conferencia Panamericana sobre Resistencia Antimicrobiana en las Américas. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud, Caraballeda, Venezuela, 2 al 4 de noviembre de 1998.

<sup>2</sup> Coordinador, Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología, División de Desarrollo de Sistemas y Servicios de Salud, Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C., Estados Unidos de América.

medicamentos en general, que incluye una falta de sensibilidad sobre los riesgos asociados a la farmacoterapia. El carácter especial de los antibióticos, verdaderos milagros de la ciencia moderna, hace aún más difícil cambiar los patrones de comportamiento que contribuyen a la resistencia antimicrobiana.

En este artículo se hará una revisión, en primer lugar, de los factores globales que afectan la disponibilidad y el uso de los productos farmacéuticos; a continuación, se describirán algunas intervenciones y estrategias que pueden llevar a mejorar la utilización de los fármacos. Las estrategias son genéricas, es decir se pueden aplicar tanto a los antibióticos como a otras categorías de medicamentos.

Comencemos con una definición pragmática de uso racional. Estas dos palabras resumen un proceso complejo, que se explica de la siguiente manera en una publicación de la Organización Mundial de la Salud: "El uso racional de los medicamentos exige no solo que se prescriba el medicamento apropiado sino que esté disponible cuando se necesite y a un precio que la gente pueda pagar; además debe tomarse en la dosis idónea, a intervalos apropiados y durante el tiempo conveniente, y ha de ser eficaz, de calidad aceptable e inocua" (3).

Hay múltiples maneras de desviarse de esta situación ideal: la larga cadena del proceso que va desde el fabricante al consumidor ofrece muchas oportunidades para errar. Las entidades responsables de regular este campo, cuando son poco desarrolladas, permiten la comercialización de productos ineficaces o su promoción para usos no autorizados; algunas plantas farmacéuticas no han implantado sistemas y procedimientos que garanticen la calidad de sus productos; los profesionales de la salud tienen acceso limitado a información objetiva sobre los fármacos que prescriben y dispensan (y la que tienen difícilmente compite con las estrategias sofisticadas de promoción comercial de la industria); las farmacias permiten que su personal auxiliar, carente de capacitación, asesore al cliente sobre qué producto comprar, dando preferencia a aquellos que ge-

neran mayor ganancia. Finalmente, encontramos al usuario, el paciente que no puede comprar suficientes tabletas para la terapia recomendada, o quien al sentirse mejor, abandona su tratamiento de antibióticos o antihipertensivos.

Nada de lo anterior es nuevo; el *dónde estamos* ha sido documentado en numerosos estudios. Responsables de esta situación somos todos: gobiernos, universidades, colegios profesionales, industria farmoquímica, profesionales de la salud y el consumidor, quien considera al medicamento como la respuesta inmediata y fácil a condiciones que requieren acciones individuales y sociales de fondo para su resolución.

Ante esta realidad, ¿qué se puede hacer para promover un mejor uso del medicamento? Sin duda, los esfuerzos requeridos van mucho más allá de los recursos de los organismos internacionales, y por ello, es estrategia fundamental del Programa de Medicamentos Esenciales de la OPS/OMS estimular a todas las partes a participar en el logro de esta meta, sin menoscabo de sus intereses legítimos.

También debe reconocerse que las decisiones tomadas en el ámbito nacional se ven influenciadas y limitadas por lo que está ocurriendo en el mundo como un todo, debido no solo a las características internacionales de la industria farmacéutica sino también a las profundas transformaciones políticas y económicas de la globalización.

### TENDENCIAS DEL SECTOR FARMACÉUTICO Y REPERCUSIONES NACIONALES (4-6)

- El mercado farmacéutico seguirá creciendo debido a factores que todos conocemos: envejecimiento de la población, urbanización, actitudes y comportamiento, enfermedades crónicas, enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes y, por supuesto, la elaboración de nuevos productos gracias a un mejor conocimiento científico de procesos a niveles celular y molecular.

- Paradójicamente, en un mercado que crece, el número de empresas capaces de realizar investigación sobre nuevos fármacos y elaborarlos disminuye. Ha habido consolidaciones, adquisiciones y "emprendimientos conjuntos" que han resultado en la formación de megaempresas que cuentan con recursos para llevar a cabo investigación y desarrollo, que cada vez cuestan más, así como con la capacidad de mercadeo en el ámbito mundial.
- Las grandes empresas reconocen que tendrán que desarrollar nuevos fármacos para prosperar, ya que muchos de sus productos exclusivos han perdido o perderán en pocos años la protección de sus patentes. La caducidad de patente para un número grande de productos, sumada al interés de los gobiernos de controlar costos ha llevado a un crecimiento rápido del mercado de productos genéricos. Esta actividad hasta hace poco era de interés solo para pequeñas empresas nacionales y algunas transnacionales. Este cuadro ha cambiado drásticamente, y todas las grandes compañías han entrado en este mercado, ya sea con sus propias líneas o a través de adquisiciones y alianzas con otras empresas.
- Por otra parte, la introducción de patentes y la extensión de su vigencia, resultados de la Ronda Uruguay del Acuerdo General sobre Aranceles Aduaneros y Comercio (GATT), contribuirá a mayores precios para nuevos productos.
- La apertura de nuevos mercados y la integración económica y la formación de bloques de libre comercio han dado gran impulso a la armonización de la reglamentación farmacéutica. La Unión Europea, Japón y Estados Unidos, a través de las Conferencias Internacionales de Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos definirán pautas y criterios que se impondrán internacionalmente en la América Latina, aunque los países no hayan participado en los debates.
- En nuestro hemisferio NAFTA, Mercosur, Centroamérica y el Área Andina también avanzan en la formación de mercados am-

pliados de medicamentos para facilitar el flujo de productos entre países. Las compañías multinacionales ya no tendrán que mantener plantas de producción en un país solamente para cumplir con las leyes proteccionistas que predominaban hasta la década de 1980. Por ejemplo, Pfizer, Bayer, Squibb y Lepetit ya no cuentan con plantas en Chile. La apertura comercial también amenaza a aquellas compañías nacionales, particularmente las pequeñas, que tendrán dificultad para cumplir con los requisitos de calidad y prácticas de manufactura exigidos internacionalmente.

- La modernización del Estado incluye una disminución de su función reguladora y de su burocracia, creando un ambiente que favorece consideraciones económicas sobre criterios sanitarios.

¿Qué tiene que ver todo lo anterior con el uso racional de medicamentos en nuestras sociedades e instituciones de salud?

Primero, los nuevos medicamentos son y continuarán siendo muy costosos y, sin duda, habrá grandes presiones para su uso ya que las empresas tendrán que recuperar sus costos para poder continuar sus actividades de investigación y desarrollo. Así que será importante educar e informar al médico sobre el costo/beneficio de las distintas alternativas terapéuticas, ya que lo más nuevo no es siempre lo mejor.

En segundo lugar, la disponibilidad de productos similares (genéricos) representa una oportunidad para sanear el mercado y permitir la competencia entre productos, siempre y cuando se implante una cultura de manejo genérico de los medicamentos que demande, como primer paso, que el nombre genérico aparezca claramente en el empaque, así como en el inserto y todo material de propaganda. Debemos recordar que el tema de los medicamentos genéricos siempre está asociado a la calidad y bioequivalencia. No habrá un mercado importante de estos productos mientras médicos, farmacéuticos y el público no estén convencidos de que el me-

dicamento genérico es un producto de calidad igual a la del de marca.

Tercero, la apertura e integración de los mercados aumentará el número de productos que en ellos circula. La proliferación de marcas no contribuirá a una buena prescripción, haciendo más urgente el uso de los nombres genéricos. La proliferación también complicará el trabajo de las entidades responsables del control y vigilancia de la calidad de los medicamentos, organismos que aún no han podido regular adecuadamente su mercado actual.

Por otra parte, la formación de mercados ampliados a causa de los procesos de apertura e integración económica puede tener resultados positivos, ya que el funcionamiento de estos mercados requiere de una coherencia reguladora que facilite el flujo de productos entre países. Esta realidad está exigiendo que los países revisen sus criterios de aprobación de fabricantes y de productos y, en la búsqueda de criterios comunes, se recurre a aquellos reconocidos internacionalmente. Es así como en el Cono Sur se adoptaron las Prácticas Adecuadas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la Fabricación de Productos Farmacéuticos y en el Área Andina se propone adaptar el esquema de la OMS para la Certificación de la Calidad de Productos Farmacéuticos Objeto de Comercio Internacional.

## ESTRATEGIAS PARA EL USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

Existen diversas estrategias que están al alcance de los países de la Región para mejorar la utilización del medicamento y llegar a su uso racional. Las que se presentan en este trabajo están descritas en la segunda edición de *Managing Drug Supply* (1997), publicada por Management Sciences for Health con el auspicio de la OMS, y se refieren a intervenciones en aspectos críticos que afectan el uso del fármaco (7): la educación del profesional de la salud; la administración y gerencia del producto, y la legislación y regulación del medicamento.

En el Recuadro 1 se resumen las posibles intervenciones y medidas correspondientes a estos puntos, algunas de las cuales se comentan a continuación.

### Educación

Es necesario contar con un conocimiento de los principios básicos de la farmacología clínica para entender los beneficios y las limitaciones de los nuevos fármacos, así como para leer con cierto grado de comprensión los estudios clínicos que avalan sus indicaciones. En este campo, queda mucho por hacer. En 1995 Hans Hogerzeil, funcionario del Programa de Medicamentos Esenciales de la OMS en Ginebra, señaló que las prácticas de prescripción en hospitales universitarios dejan mucho que desear y citó estudios que encontraron que entre 41% y 91% de las recetas para antibióticos eran inapropiadas (8).

Ese mismo año la OMS publicó *Guide to Good Prescribing*, que consiste en pautas para buenas prácticas de prescripción dirigidas a la enseñanza de estudiantes al comienzo de la fase clínica de su educación (9). El método que usa la guía fue desarrollado en la Universidad de Groningen de Holanda y denominado enseñanza de la farmacoterapia con base en problemas. Tiene como objetivo enseñar la forma de prescribir como parte de un proceso racional y sistemático. En este enfoque, el prescribir no se limita a la receta; hace hincapié en la información que debe darse al paciente y en el monitoreo para garantizar que lo prescrito cumple lo esperado.

Sobre el tema de educación también conviene mencionar la experiencia de la Caja Costarricense del Seguro Social, la cual viene realizando un programa de educación continua en terapéutica para sus médicos y farmacéuticos. Orientados por un colega capacitado previamente para el ejercicio, y utilizando materiales de enseñanza especialmente preparados, pequeños grupos discuten y analizan activamente un tema referido a una categoría terapéutica específica, tal como antibióticos. El método es dinámico y participativo, y subra-

### RECUADRO 1. Estrategias para el uso racional de medicamentos

#### Intervenciones educativas

- Capacitación del personal de salud
  - Formación y educación continuada
  - Supervisión
  - Conferencias, seminarios, talleres

#### Materiales impresos

- Literatura científica y boletines
- Formularios terapéuticos y guías de tratamiento

#### Contactos personales

- Focalización
- Educación del paciente
- Influencia de líderes de opinión

#### Intervenciones gerenciales

##### Selección, adquisición y distribución

- Listas limitadas
- Estudios de utilización y retroalimentación
- Comités de farmacia y terapéutica
- Información de costos

##### Prescripción y dispensación

- Estandarización de prescripciones seleccionadas
- Guías de tratamiento
- Pre-empaque para tratamientos seleccionados

##### Financiamiento

- Fijación de precios
- Pago per cápita

#### Medidas legales/reglamentaciones

##### Listas limitadas

##### Restricciones en la prescripción

##### Restricciones en la dispensación

##### Registro de medicamentos

ya los conocimientos, habilidades y actitudes requeridos para el uso correcto de los fármacos estudiados. Se ha dado adiestramiento a profesionales de otros países centroamericanos con apoyo de la OPS con el fin de organizar programas similares en sus respectivos países.

Las escuelas latinoamericanas de farmacia han reconocido las deficiencias de sus currículos y están embarcadas en un proceso continuo de revisión y actualización de sus programas de educación con miras a formar profesionales que respondan a las realidades

y necesidades nacionales. La Organización Panamericana de la Salud, en colaboración con la Asociación Americana de Escuelas de Farmacia, ha auspiciado cuatro conferencias panamericanas de educación en farmacia (1990, 1993, 1996 y 1999). La última tuvo lugar en Santiago, Chile, y fue coordinada por la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de Chile.

No obstante, la realidad actual es que el farmacéutico latinoamericano no está cumpliendo su función sanitaria: medicamentos, como los antibióticos, se entregan con fre-

cuencia sin exigir receta y sin proporcionar información que oriente al usuario. Como resultado se produce el uso innecesario e inapropiado de antibióticos y se contribuye al desarrollo de la resistencia antimicrobiana. La profesión farmacéutica debe asumir su responsabilidad en este campo, lo cual es un reto para los colegios profesionales que buscan jerarquizar la profesión y ganar espacio en el sector salud a través de una verdadera atención farmacéutica.

Es fundamental recordar que no basta con proporcionar información para cambiar las prácticas de prescripción. La información por sí misma no es efectiva. Debe ser parte de un programa de educación, seguimiento y supervisión. La intervención más eficaz es el encuentro personal, cara a cara, en el cual se tratan problemas específicos y se presentan posibles soluciones. También sirve la influencia de médicos de prestigio reconocido cuyas prácticas y recomendaciones son aceptadas por los demás profesionales. La industria farmacéutica utiliza ambos métodos e invierte hasta un 25% de sus ventas en actividades de promoción y educación. No hay escasez de información objetiva y actualizada sobre el uso apropiado de medicamentos. Lo que falta es la distribución y aplicación de la información existente.

Los comités de farmacia, universidades y profesionales de la salud, además de consultar textos de referencia de farmacología en inglés (por ejemplo, Goodman y Gilman y *The Martindale*) cuentan ahora con una valiosa publicación en español editada con la colaboración del Ministerio de Sanidad y Consumo de España y de la Farmacopea norteamericana (USP), la versión en español del *USP Drug Information for the Health Professional* se encuentra disponible desde 1990. Esta publicación viene a llenar un gran vacío y pasa a ser la fuente de información farmacológica más completa disponible en español. El Ministerio de Sanidad y Consumo también tradujo al español el volumen sobre *Consejos al Paciente*. Otra importante fuente de información es la revista *Medicamentos y Terapéutica* publicada

por la Fundación Panamericana para la Salud y la Educación, entidad asociada con la OPS. La publicación contiene artículos traducidos al español de *Medical Letter, Drugs and Therapeutics Bulletin* y *Adverse Drug Reaction Bulletin*, todas fuentes de información objetiva de reconocido prestigio internacional.

El Programa de Medicamentos de la OPS aprovecha la amplia distribución de la revista oficial de la Organización, la *Revista Panamericana de Salud Pública* para incluir, cada cuatro meses, una sección de información farmacológica que abarca temas de política farmacéutica y decisiones reglamentarias y revisa el contenido de publicaciones pertinentes. Por otra parte, los centros de información existentes en las Américas —algunos establecidos en universidades, otros en los ministerios o en colegios farmacéuticos— en general han tenido poco impacto. Se requerirá de un período de maduración para desarrollar una cultura que aprecie el valor de este servicio.

## Administración y gerencia

El instrumento más conocido para este efecto es el cuadro básico o formulario que limita las compras a aquellos productos que responden a las necesidades del servicio de salud. Casi todos los países de América Latina y el Caribe cuentan con formularios nacionales para el sector público, incluso las instituciones del seguro social. Este instrumento gerencial ofrece la oportunidad de limitar el uso de ciertos antibióticos a la atención especializada. También constituye un primer e importante paso hacia el mejor uso de los recursos y la terapia racional, lo cual sin duda es un paso importante, pero no suficiente. En muchos países la distribución de esa publicación es muy limitada, al extremo de que algunos trabajadores de la salud no conocen de su existencia. Por esta razón, la OPS/OMS destaca la importancia de acompañar la publicación del formulario con una extensa campaña de difusión sobre sus bondades. La etapa siguiente es asegurar que el listado de productos y la información se actualicen periódica-

mente, de otra manera el formulario carecerá de credibilidad, convirtiéndose en un documento más de poco impacto. En el Caribe de habla inglesa hay dos ejemplos excelentes de cómo debe funcionar un sistema de formulario. Tanto Barbados como la Organización de Estados del Caribe Oriental han establecido servicios de suministro de medicamentos integrales con base en sus respectivos formularios y en compras centralizadas por licitación pública. El sistema cuenta con un comité de formulario activo, estudios de utilización de medicamentos, control de calidad de los productos adquiridos, capacitación de sus técnicos y la preparación de boletines de información; todos estos elementos han contribuido a que el sistema sea aceptado por los profesionales de la salud y por el público, así como por políticos y funcionarios de gobierno que aprueban y controlan el presupuesto del sistema.

El consumo de medicamentos dentro de la institución o del servicio de salud debe vigilarse a través de estudios de utilización que permitan identificar prácticas inapropiadas de prescripción, información que debe traducirse en acciones correctivas. Los resultados documentarán la situación del momento y permitirán evaluar el impacto de las intervenciones que se apliquen para mejorar el uso. El desafío, por supuesto, es traducir las conclusiones de los estudios en políticas y programas que efectivamente modifiquen las prácticas detectadas. Por ello, es importante que se establezcan comités de farmacia y terapéutica con responsabilidad y autoridad para perfeccionar el uso del medicamento en las instituciones. Y en el caso de los antibióticos, definir las políticas para su uso apropiado.

Las guías terapéuticas o tratamientos estandarizados, además de servir para dar educación al profesional de la salud, son instrumentos gerenciales que indican los medicamentos que se adquirirán y cómo deben utilizarse. El proporcionar información sobre costos de los distintos fármacos también puede influenciar la selección de los productos prescritos.

## Legislación y regulación

Las entidades reguladoras controlan la puerta de entrada de los fármacos al mercado nacional y, por ello, son la primera línea de defensa contra productos ineficaces o peligrosos. Primera línea de defensa que algunos intentan desarmar. Los criterios sanitarios frecuentemente se encuentran desplazados por presiones que provienen del sector económico, por lo cual el organismo responsable de la regulación farmacéutica debe señalar que su misión central y razón de ser es *proteger la salud pública*. Sobre esto no debe haber debate.

Conocemos las deficiencias que limitan a los entes reguladores en América Latina y el Caribe, que van desde la falta de personal calificado para evaluar las solicitudes de registro de medicamentos, hasta la incapacidad de retirar del mercado productos peligrosos o ineficaces o de imponer sanciones de impacto. Esta realidad no cambiará sin que se lleve a cabo una reestructuración radical de las instituciones que tienen la responsabilidad de controlar el mercado farmacéutico. Ello requiere de un gobierno dispuesto a invertir el capital político suficiente para llevar adelante los cambios necesarios.

Entre los elementos esenciales con que debe contar un organismo regulador efectivo y que deben ser considerados en cualquier propuesta de reestructuración se destacan los siguientes (6):

### *Visibilidad institucional*

Una unidad eficaz no puede estar perdida en la burocracia ministerial; debe tener presencia e identidad.

### *Funcionarios calificados*

Un organismo ideal debe tener la flexibilidad administrativa y financiera para cumplir con su misión y poder contratar un núcleo de personal altamente calificado para trabajar a tiempo completo y de dedicación exclusiva. Donde existan limitaciones de personal y de

pericia, se debe considerar la contratación a terceros. La delegación de responsabilidades para la evaluación, inspección o control de calidad debe darse únicamente bajo procedimientos claros con entidades acreditadas para estas funciones.

#### *Financiamiento de las acciones reguladoras*

El financiamiento ha sido una limitación importante del desempeño de las unidades reguladoras. No puede esperarse que estas instituciones sean financiadas del presupuesto regular del Estado. Una alternativa viable es la implantación de aranceles a los usuarios o tarifas pagadas al ente regulador por quienes dependen de sus servicios. Este concepto está ampliamente aceptado en los países desarrollados, donde se cobra una cantidad significativa para evaluar las solicitudes de registro, así como por las inspecciones a las plantas de producción y para conservar anualmente el registro.

#### *Transparencia de los procesos*

Los procedimientos y los criterios aplicados a la revisión y aprobación de las solicitudes de registro deben ser de conocimiento público así como el resultado del proceso. Si bien todo ello parece obvio, en la práctica no se cumple en numerosos países, donde las presiones políticas y los favores personales alteran el desempeño.

### **Aplicación de normas internacionales**

La capacidad de evaluar información farmacéutica, toxicológica y clínica varía de país a país. Por la complejidad de esa tarea debe evitarse la duplicación de esfuerzos, particularmente ahora cuando se exige mayor eficiencia al sector público. Por ello, tanto la industria como las autoridades nacionales reconocen los beneficios de dar coherencia a los requisitos regulativos con la aplicación de pautas reconocidas internacionalmente.

### **Cooperación interagencial e internacional**

La importancia de la cooperación interagencial e internacional en la lucha por limitar el desarrollo de resistencia a los antibióticos es obvia, ya que las enfermedades infecciosas no reconocen límites. Una entidad reguladora nacional fuerte puede y debe jugar un papel destacado, ya que una vez autorizada la comercialización de un producto, debe vigilar que la información y la promoción se ajusten a las normas éticas recomendadas en el ámbito internacional y que la venta sea adecuadamente controlada. La autorización puede restringir el uso de medicamentos seleccionados a cierto nivel de atención o de especialidad médica. Asimismo, puede limitarse el número de fármacos dispensados por receta.

Es importante reconocer que aun si el ministerio de salud cuenta con una entidad reguladora de medicamentos bien organizada y financiada, existe otro frente de gran magnitud en la lucha contra la resistencia a los antibióticos, frente en el cual el ministerio de salud tradicionalmente tiene poca influencia: se trata del sector agropecuario. Los esfuerzos realizados para racionalizar el uso de antibióticos en humanos tendrán limitado impacto si no se controla su uso en animales. Por razones históricas, los medicamentos para uso en animales son controlados por los ministerios de agricultura, cuyo objetivo es promover el sector agropecuario y asegurar la abundancia de alimentos. Si para ello se requiere de antibióticos, las presiones para su uso son obvias. Por consiguiente, las políticas de intervención en este campo tienen que ir más allá del sector salud y de las fronteras de un país. Es responsabilidad del ministerio de salud asumir liderazgo en este tema y coordinar una estrategia intersectorial tanto nacional como internacional.

Quizás sea necesario desarrollar nuevos instrumentos que, como el *Códex Alimentario*, sean de aplicación internacional obligatoria. Recordemos que en el caso de narcóticos y estupefacientes existen convenios internacionales

que han llevado a que estos productos estén sometidos a una vigilancia especial para evitar su uso indebido. Si la salud pública lo requiere, será necesario adaptar este concepto al campo de los medicamentos.

### Asociaciones de usuarios

Ya hoy, y ciertamente en el futuro, cualquier presentación sobre el tema de uso racional del medicamento tiene que hacer mención de las asociaciones de usuarios, que influyen de manera creciente la definición de las agendas políticas en el campo social y pueden ser socios valiosos en iniciativas que apunten a mejorar el uso de antibióticos.

La Acción Internacional para la Salud (AIS) y la Organización Internacional de Asociaciones de Consumidores cuentan con redes de colaboradores a lo largo del continente que han documentado prácticas incorrectas de prescripción, particularmente en el tratamiento de enfermedades diarreicas agudas. En 1995 la AIS publicó la versión en español del libro *Medicamentos Problema*. En varios países existen grupos nacionales bastante activos, entre los cuales cabe resaltar el Servicio de Medicinas Pro-Vida del Perú y la Sociedad para la Vigilancia de Medicamentos (Sobrevime) de Brasil. Pro-Vida administra una red de farmacias comunitarias y publica una atractiva revista llamada *Medicamentos y Salud Popular* que aboga por la formulación de políticas farmacéuticas nacionales dirigidas al uso racional del medicamento y por el aprovechamiento de la medicina tradicional. Sobrevime publica un boletín excelente con análisis críticos de las acciones de la industria y del gobierno, así como de las prácticas de los profesionales de la salud.

### CONCLUSIONES

Es necesario recordar que los productos farmacéuticos no existen en el vacío, ya que los

esfuerzos por promover el uso racional de los medicamentos se ven afectados tanto por factores internacionales como por las limitaciones características de los países en desarrollo. Sin embargo, ello no justifica una actitud pasiva. Existen estrategias e intervenciones al alcance de los países de la Región que no requieren alta tecnología ni presupuestos enormes. Voluntad política, compromisos institucionales de largo plazo y amplia participación de todos los sectores involucrados permitirán a nuestros países comenzar a garantizar que los antibióticos sean para las generaciones futuras productos tan milagrosos como lo han sido en nuestra época.

### REFERENCIAS

1. Lazarou J, Pomeranz B, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA* 1998;279:1200-1205.
2. Food and Drug Administration. FDA announces withdrawal of fenfluramine and dexfenfluramine. Washington, DC: [www.fda.gov/cder/news](http://www.fda.gov/cder/news). September 15, 1998.
3. Organización Mundial de la Salud. Programa de Acción de la OMS sobre Medicamentos y Vacunas Esenciales. *Boletín de Medicamentos Esenciales* 1988; (7):1.
4. Lobo F, Velásquez G, eds. Los medicamentos ante las nuevas realidades económicas. Seminario de estudios sociales de la salud y los medicamentos, Universidad Carlos III de Madrid. España: Editorial Civitas, S.A.; 1995.
5. Fefer E, Velásquez G, eds. *Medicamentos esenciales en el nuevo contexto socioeconómico de América Latina y el Caribe*. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 1995. (HSP/SILOS-42).
6. Fefer E. Future challenges in regulatory control. *WHO Drug Information* 1997;11(2).
7. Quick JD, Rankin JR, Laing RO, Hogerzeil HV, Dukes MNG, Garnett A, eds. *Managing Drug Supply*, 2nd edition. West Hartford: Kumarian Press; 1997:464-482.
8. Hogerzeil HV. Promoting rational prescribing: an international perspective. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39: 1-6.
9. De Vries TPGM, Henning RH, Hogerzeil HV, Fresle DA. *Guide to Good Prescribing*. Geneva: World Health Organization; 1994.

# PROBLEMAS Y DIFICULTADES PARA CONTROLAR EL USO DE ANTIBIÓTICOS

Barbara E. Murray<sup>1</sup>

---

*La resistencia a los antimicrobianos sigue aumentando en zonas bastante diversas, que comprenden desde unidades de cuidados intensivos en los países muy industrializados hasta centros comunitarios en los menos desarrollados. Si bien los factores contribuyentes a la farmacoresistencia bacteriana, a saber, la presión selectiva ejercida por los antibióticos junto con la transmisión de microorganismos, son bien reconocidos, sigue siendo difícil solucionar el problema. Esta visión panorámica se concentra en algunos de los problemas inherentes a la formulación de estrategias para controlar la resistencia antimicrobiana.*

## VISIÓN PANORÁMICA DE LOS PROBLEMAS CREADOS POR LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

La resistencia a los antimicrobianos puede representar un enorme costo para el paciente y para el sistema de atención de salud (1). Cuando no se escoge un antibiótico activo, el proceso infeccioso no se interrumpe, lo que puede tener graves consecuencias, por ejemplo, complicaciones neurológicas por meningitis mal tratada. Además, como la farmacoresistencia se observa más comúnmente con los agentes antimicrobianos más antiguos y, en general, más baratos, a menudo su aparición exigirá el uso de un fármaco más nuevo y costoso y de espectro más amplio o de combinaciones de

productos antimicrobianos. Para combatir ciertos microorganismos como los enterococos resistentes a la vancomicina, es posible que el médico se vea obligado a usar un medicamento antimicrobiano de eficacia no comprobada o combinaciones de diferentes productos que hayan demostrado alguna actividad in vitro o en animales, pero sobre los cuales hay pocos datos clínicos en seres humanos, si llega a haber alguno (2). Esas opciones bien pueden ser menos eficaces que el tratamiento preferido para un microorganismo sensible. Además, es posible que la preocupación de quien prescribe por la presunta resistencia de un microorganismo causante de infecciones muy graves lleve incluso a escoger empíricamente fármacos más nuevos y potentes o combinaciones de ellos, por temor de que la espera hasta identificarlo y determinar su sensibilidad aumente la morbilidad o la mortalidad. Como ejemplo del mayor costo que ello representa, cabe citar el uso empírico generalizado en los Estados Unidos de América de la combinación de vancomicina con cefotaxima o ceftriaxona, en lugar

---

<sup>1</sup> Profesora y Directora, División de Enfermedades Infecciosas, Departamento de Medicina Interna, Departamento de Microbiología; Codirectora, Centro para el Estudio de los Agentes Patógenos Emergentes y Re-emergentes, Facultad de Medicina de la Universidad de Texas, 6431 Fannin, Room 1.728 JFB, Houston, TX 77030. Teléfono (713) 500-6767; fax (713) 500-6766; correo electrónico: infljis@heart.med.uth.tmc.edu.

de penicilina, para el tratamiento de los niños con meningitis neumocócica, recomendación surgida de las observaciones de que parte de los neumococos ahora son resistentes a la penicilina y a las cefalosporinas (3, 4). Aunque esta práctica es apropiada para el tratamiento de la meningitis en las regiones con tasas moderadas de infección por neumococos resistentes a la penicilina, lamentablemente puede emplearse en exceso al dar el tratamiento empírico a la mayoría de los casos de meningitis, incluso los de causa desconocida, aun cuando haya muy pocas posibilidades de que la causa sea bacteriana. Esto puede llevar al uso innecesario de antibióticos hasta por 48 horas en espera del resultado de los cultivos.

## LA RESISTENCIA CAUSA RESISTENCIA

Existe una estrecha relación entre la resistencia a los nuevos antibióticos y la observada en muchos de los antiguos. Esto limita la gama de opciones terapéuticas y crea mayores posibilidades de que el uso de cualquier agente antimicrobiano al que sea resistente determinada cepa seleccione y perpetúe las mutaciones que le confieren toda clase de resistencia. Por ejemplo, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina no solo expresa resistencia cruzada a otros antibióticos  $\beta$ -lactámicos, sino que generalmente es resistente a muchos otros antimicrobianos, como ciprofloxacino, clindamicina, aminoglucósidos, eritromicina y otros (5). Los estudios de comparación de la sensibilidad de los estafilococos susceptibles y resistentes a la meticilina muestran que la resistencia es mucho más común en los últimos que en los primeros (6). Se observa el mismo problema de polifarmacorresistencia en *Streptococcus pneumoniae*, es decir, un neumococo resistente a la penicilina tiene muchas más posibilidades de ser resistente a otros agentes terapéuticos potenciales, como eritromicina o trimetoprima/sulfametoxazol, que uno sensible a la penicilina (7). Asimismo, *Shigella* spp. y *Salmonella typhi* resistentes a trimetoprima/sulfametoxazol a

menudo son resistentes a otros tratamientos, como ampicilina, cloranfenicol y tetraciclina (8-11). Eso ha llevado al uso de ácido nalidíxico y, en fecha más reciente, de fluoroquinolonas en algunas regiones del mundo, lo que ha dado como resultado el surgimiento de resistencia al ácido nalidíxico en esos mismos microorganismos polifarmacorresistentes (12). La resistencia al ácido nalidíxico reduce la sensibilidad a las nuevas fluoroquinolonas, como ciprofloxacino y ofloxacino, aunque esos microorganismos pueden tener todavía concentraciones inhibitorias mínimas (CIM)  $\leq 1-2$   $\mu\text{g/mL}$  (9, 13-15). Es bastante amplio el efecto económico del tratamiento alternativo de la fiebre tifoidea, a menudo con cefalosporina parenteral, para las cepas resistentes a los antimicrobianos de administración oral precitados. Varios informes anecdóticos de los países en desarrollo sobre el hallazgo de cápsulas de fluoroquinolona de menor potencia que la declarada suscitan un problema particular para este último producto. La resistencia a esos medicamentos suele ocurrir por medio de una serie de mutaciones, cada una de las cuales incrementa el grado de resistencia del microorganismo. La forma más fácil de seleccionar etapas individuales de mutación, que pueden aumentar la CIM solamente un poco, consiste en usar concentraciones cercanas a esta última. Por consiguiente, el uso de un medicamento en dosis inferiores a las recomendadas sería una excelente forma de seleccionar cepas con mutaciones que confieren resistencia a la fluoroquinolona, como ocurre cuando se toman píldoras de menor potencia.

## FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA RESISTENCIA

### Uso de antibióticos

Hay ciertos factores que contribuyen a la resistencia que pueden estar total o parcialmente fuera del control del ser humano; por ejemplo, si un microorganismo con resisten-

cia intrínseca a un antimicrobiano se encuentra en la flora bacteriana de alguien en el momento de ser tratado con antibióticos; si ocurre una mutación causante de resistencia durante el tratamiento, y si la resistencia se traslada de un microorganismo a otro. Por otra parte, sí se puede controlar el uso de antibióticos, y la presencia de esos productos da una ventaja selectiva a un microorganismo resistente. El uso de un producto antimicrobiano permite que un microorganismo con un mínimo número de colonias proliferen y aumenten de miles a millones de veces y se convierta en el microorganismo predominante de su especie. Entre los ejemplos bien descritos están el marcado aumento del número de cepas de *Escherichia coli* resistente a trimetoprima durante la administración de este antibiótico, y de enterococos resistentes a vancomicina durante el uso de un glucopéptido oral (16, 17).

### Facilidad de propagación

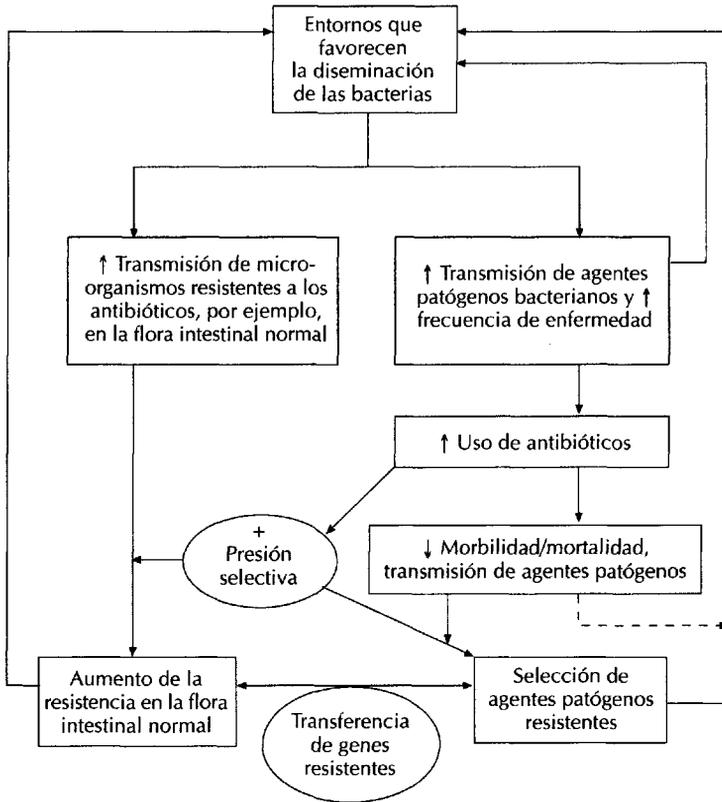
Aunque la presencia de un antibiótico es importante para aumentar el número de microorganismos resistentes, el otro factor de suma importancia que contribuye al problema de la resistencia antimicrobiana es la posibilidad de propagación de microorganismos resistentes de una persona a otra. En los lugares donde se sabe que hay altas tasas de transmisión de agentes patógenos infecciosos suele haber altas tasas de resistencia antimicrobiana, en parte porque esos microorganismos se propagan de la misma forma (Figura 1). Por ejemplo, es un hecho bien conocido que tanto en los países en desarrollo como en los más desarrollados las guarderías infantiles tienen una elevada tasa de transmisión de agentes patógenos entéricos, y que ambos registran elevadas tasas de resistencia antimicrobiana. En varios estudios se ha documentado resistencia mucho mayor a los antibióticos, incluso a trimetoprima, en la flora intestinal de las personas residentes en los países en desarrollo en comparación con las de los países muy industrializados (18, 19). También se ha demostrado que los viajeros a los países en

desarrollo, incluso quienes no toman antibióticos, pueden contraer infecciones por microorganismos resistentes durante su estadía en el exterior (20).

### Relación entre el uso de antibióticos y la propagación de microorganismos resistentes

Un factor de complicación inherente que contribuye al aumento de la resistencia a los antimicrobianos es que los medios con el mayor potencial de propagación de microorganismos farmacorresistentes también suelen ser los que registran el mayor uso de antibióticos, lo cual puede agravar el problema de la resistencia. Donde haya hacinamiento, saneamiento deficiente y no se observen los procedimientos sanitarios recomendados, habrá mayor propagación de agentes patógenos bacterianos, lo que ocasiona más enfermedad y crea una mayor necesidad de uso de antibióticos (Figura 1). El uso de más antibióticos da lugar a situaciones más propicias para la multiplicación de microorganismos resistentes y, al mismo tiempo, la supresión de los susceptibles. Además, puesto que las condiciones que permiten la propagación de agentes patógenos bacterianos (por ejemplo, *Shigella* spp.) también fomentan la propagación de otros microorganismos entéricos (por ejemplo, *E. coli* fecal resistente), el número creciente de microorganismos resistentes seleccionado por la presencia de antibióticos se devuelve al mismo medio que favorece la propagación bacteriana. Son ejemplos de esos lugares aquellos donde la falta de agua pura y el uso de aguas de riego contaminadas con materia fecal, entre otras cosas, crea una elevada incidencia de enfermedades diarreicas, y donde el uso intensivo de antibióticos, incluso de venta libre, selecciona las bacterias de la flora normal con mutaciones que les confieren resistencia, que luego se propagan por falta de agua pura, y así sucesivamente. Asimismo, el hacinamiento, la práctica de no lavarse las manos ni desinfectar el equipo y el uso intensivo de antibióticos contribuyen a la proliferación de bacterias con resistencia a los anti-

**FIGURA 1. Interrelación de la transmisión bacteriana, la enfermedad bacteriana, el uso de antibióticos y los microorganismos con resistencia antimicrobiana**



**Nota:** La línea punteada indica la disminución del número de agentes patógenos cuando estos son susceptibles al antibiótico empleado.

crobianos en las unidades de cuidados intensivos de los hospitales de referencia de nivel terciario.

Como se mencionó antes, las guarderías infantiles con elevadas tasas de resistencia a los antimicrobianos son otro medio de propagación en los países muy industrializados. Esos centros, que pueden alojar a un gran número de niños en pañales con quienes es imposible cumplir las normas de higiene que podrían observar los familiares de mayor edad, son bien conocidos por sus brotes de varias enfermedades infecciosas, como son las

causadas por el virus de la hepatitis A, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Giardia*, rotavirus, shigela, neumococos resistentes a penicilina y *E. coli* fecal resistente a trimetoprima (21–23). En los países muy industrializados, la prevalencia de *E. coli* fecal es mucho mayor en las grandes guarderías infantiles que en las pequeñas y, en general, mayor que la observada en los niños que no asisten a dichos centros (24). En varios informes recientes se ha indicado que las guarderías infantiles pueden ser también un foco de *S. aureus* resistente a meticilina en la comunidad (25).

## BARRERAS PARA REDUCIR O MODIFICAR EL USO DE ANTIBIÓTICOS

Hay varias dificultades para lograr el uso prudente de antibióticos, algunas de las cuales se enumeran a continuación:

- En las zonas con altas tasas de morbilidad es muy necesario usar antibióticos y puede ser difícil reducir su uso donde exista esa necesidad.
- La ignorancia sobre la identidad del agente causal y, si es bacteriano, sobre su sensibilidad antimicrobiana, junto con el temor de no comenzar a administrar el antibiótico apropiado a un paciente con infección bacteriana grave, causa un mayor uso de antibióticos y lleva a emplear diversos productos que, con el tiempo, pueden resultar innecesarios.
- La falta de resultados de los análisis de sensibilidad de los agentes patógenos documentados o la demora en obtenerlos.
- Antecedentes de alergia que no está bien documentada, pero que altera las pautas de utilización de medicamentos (por ejemplo, una nueva fluoroquinolona, una cefalosporina o vancomicina en lugar de penicilina).
- Las expectativas de los pacientes.
- Los asuntos relacionados con la atención gerenciada y la productividad. El tratamiento de ciertas infecciones, por ejemplo, las de las vías urinarias, se administra cada vez más en forma empírica y se toman cultivos solamente cuando hay fracaso terapéutico. La necesidad de atender a un mayor número de pacientes quizá no le dé al médico suficiente tiempo para explicarle al paciente las razones para no recetarle antibióticos.
- La estimación excesiva de los problemas de farmacorresistencia locales, que puede surgir de la extrapolación de los datos de vigilancia obtenidos en los hospitales de atención terciaria a los hospitales comunitarios y de atención primaria.
- El reconocimiento de nuevas enfermedades bacterianas (por ejemplo, las causadas por *Helicobacter pylori* y *Borrelia burgdorferi*), que

lleva a administrar antibioticoterapia a un subgrupo de la población que anteriormente no habría sido tratado de esa forma.

## FACTORES DE CONFUSIÓN RELACIONADOS CON LA RESISTENCIA

Los problemas fundamentales relacionados con la resistencia antimicrobiana radican en que no sabemos el grado de resistencia que se debe al uso apropiado e inapropiado; es decir, aun el uso apropiado de antibióticos puede ir seguido de aparición de resistencia entre algunos microorganismos. Por ejemplo, la amoxicilina, por más que se administre en forma apropiada para tratar la otitis media neumocócica, puede ir seguida de selección de *E. coli* resistente a la ampicilina en la flora normal, lo que también puede causar selección simultánea de *E. coli* resistente a trimetoprima o a otros antibióticos. Puesto que la resistencia a fármacos más nuevos tiende a agregarse a las cepas ya polirresistentes, se podría pronosticar que los nuevos antibióticos seleccionarían simultáneamente más microorganismos con mutaciones que les confieren resistencia que los antiguos. En un estudio realizado en México sobre *E. coli* fecal normal a comienzos del decenio de 1980, no se encontraron cepas que fueran resistentes solamente a trimetoprima (el más nuevo de los fármacos ensayados), aunque fueron comunes las cepas resistentes solamente a la ampicilina, las sulfonamidas u otros antibióticos más antiguos (16). La capacidad que tienen los antibióticos de seleccionar microorganismos con mutaciones que les confieren resistencia en la flora normal de la misma (o de mejor) forma que en el agente infeccioso ayuda a crear un enorme reservorio desde donde se puede propagar la resistencia.

Otros problemas inherentes a la formulación de estrategias de control de la farmacorresistencia surgen de la falta total o parcial de datos que indiquen cuánto se necesita reducir el uso de antibióticos para mejorar las tasas de resistencia. Esto se agrava por la es-

casez de información que indique hasta qué punto el problema de resistencia se debe al uso de antibióticos y a la transmisión. Entre los neumococos resistentes a la penicilina, el predominio de algunos serotipos específicos y la presencia de ciertos clones de propagación internacional (26–28) indican que es más fácil propagar un clon resistente una vez que haya surgido que tratar de crear resistencia de nuevo. Aunque no puede afirmarse lo mismo con respecto a otros tipos de resistencia, como la resistencia mutacional a las fluoroquinolonas, la propagación de clones resistentes parece ser de gran importancia para ciertas clases de resistencia antimicrobiana en algunos microorganismos. Por esas razones, las acciones para reducir la resistencia antimicrobiana en los hospitales se concentran claramente en disminuir la transmisión y el uso de antibióticos. Aunque esas metas pueden lograrse en centros ultramodernos por medio de actividades de educación continua, no está claro hasta qué punto se puede reducir la transmisión bacteriana en los países en desarrollo.

### **ALGUNAS SOLUCIONES PARA LOS PROBLEMAS DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA**

Las actividades que tienen por objeto lograr el uso prudente de antibióticos deben incluir educación de las autoridades decisorias. En algunos medios, esa autoridad será un médico. Un método que se ha usado en los hospitales de los Estados Unidos para lograr el empleo más prudente de antibióticos consiste en exigir la aprobación por parte de un especialista en enfermedades infecciosas antes de usar los antibióticos más modernos o más costosos o, por lo menos, autorización para seguir administrándolos después de un período de 24 a 48 horas. Se necesitará información que indique qué antibióticos se emplean y para qué, con el fin de determinar los ajustes del uso que se desea hacer, si se necesita alguno, el tipo de inter-

venciones educativas y la meta de las mismas. Por ejemplo, los hospitales donde se haya determinado que el uso intensivo de vancomicina guarda relación con el tratamiento administrado a raíz de hemocultivos individuales con resultados positivos en la prueba de detección de estafilococos coagulasa-negativos, alergias mal documentadas o profilaxis quirúrgica normal, pueden reducir el número de recetas de vancomicina al concentrarse en esos campos de uso inapropiado. En otros lugares, los farmacéuticos, otros trabajadores de salud o los familiares pueden ser quienes tomen la decisión de administrar o solicitar antibióticos, y los programas de educación de esas personas serán diferentes de los establecidos en los hospitales de referencia de nivel terciario.

### **¿CUÁL ES EL COSTO DE LA REDUCCIÓN DEL USO DE ANTIBIÓTICOS?**

Los antibióticos han sido indispensables para disminuir la morbilidad y mortalidad causadas por varias enfermedades infecciosas. Puesto que el diagnóstico es imperfecto, una reducción del uso generalizado de antibióticos posiblemente representará algún costo en materia de prevención o tratamiento de enfermedades. Es decir, a veces nos equivocaremos al dejar de tratar una enfermedad que resulta ser bacteriana y al emplear un fármaco al que un microorganismo es resistente. Las directrices establecidas por consenso pueden ser útiles para orientar el uso apropiado y obviamente serán distintas, según la infección y sus posibles secuelas (por ejemplo, el tratamiento de la gonorrea en comparación con el de la meningitis neumocócica). Aunque hay normas de salud pública para el tratamiento empírico de la gonorrea en una comunidad con un cierto grado de farmacoresistencia, casi no hay ninguna que indique que el grado de resistencia en un hospital justifica el uso de más medicamentos costosos o de amplio espectro para el tratamiento empírico de las

infecciones nosocomiales. Las normas sobre el uso de antibióticos necesitarían basarse en el cuadro clínico y la gravedad de la enfermedad y las características locales de prevalencia de la enfermedad y resistencia antimicrobiana, y equilibrar el riesgo de resistencia (y los posibles efectos adversos de los medicamentos) con el de resultados adversos potenciales de las estrategias recomendadas.

## ESTRATEGIAS SECUNDARIAS

El uso ideal de antibióticos exige un diagnóstico rápido que permita determinar la etiología de la enfermedad y la sensibilidad de las bacterias en el momento de atender al paciente. Puesto que esa tecnología tardará, por lo menos, varios decenios en llegar, sigue siendo importante llevar a cabo otras acciones que permitan disminuir la resistencia o, en el mejor de los casos, desacelerar su aumento. Si se puede prevenir la enfermedad bacteriana, se reducirá la necesidad de administrar antibacterianos, disminuirá la presión selectiva ejercida por esos fármacos y mejorarán o se desacelerarán los problemas de resistencia. La mejora del nivel de vida en general, incluso la disponibilidad de agua limpia y de alimentos inocuos, la falta de hacinamiento y el acceso a la atención de salud, así como el grado de escolaridad, son de primordial importancia en ese sentido, pero en su mayoría están fuera de nuestro control. Otras intervenciones para reducir las tasas de morbilidad pueden incluir educación dirigida a mejorar la inocuidad del agua y de los alimentos. La introducción de una vacuna de alta eficacia contra *H. influenzae* tipo b ha reducido drásticamente la incidencia de enfermedades invasivas causadas por este microorganismo en las regiones que pueden pagar el costo de su distribución y administración. Se han preparado vacunas conjugadas con base en los serotipos neumocócicos más comúnmente relacionados con la resistencia a la penicilina y parecen ser bastante eficaces, lo que indica que esta estrategia puede reducir el problema de los neumococos resis-

tentes a penicilina. Aunque puede haber un aumento ulterior de la colonización por otros serotipos, si se logra combatir con éxito los más invasivos y resistentes con las vacunas, estas serán útiles, por lo menos temporalmente, para resolver el problema que presentan los neumococos resistentes a penicilina. Sin embargo, quizá no se logre administrar esas vacunas a los niños de los países en desarrollo que son quienes más las necesitan.

## CONCLUSIÓN

Los problemas de resistencia a los antimicrobianos tienen pocas posibilidades de disminuir. Aunque ya se vislumbran en el horizonte nuevos antimicrobianos eficaces contra microorganismos grampositivos, es probable que no sean baratos y que se produzca el mismo ciclo de resistencia si el uso de antibióticos y la transmisión de bacterias siguen siendo intensos. Además, hay atrasos en la fabricación de nuevos medicamentos de administración oral, de costo módico, contra la gonorrea, la disentería y la fiebre tifoidea. Eso indica a todas luces que cualquier esfuerzo por prevenir la propagación de las bacterias y reducir la presión selectiva ejercida sobre las mismas sigue siendo de suma importancia para aminorar las tasas de resistencia o, por lo menos, desacelerar su aumento.

## REFERENCIAS

1. Holmberg SD, Solomon SL, Blake PA. Health and economic impacts of antimicrobial resistance. *Rev Infect Dis* 1987; 9:1065-1078.
2. Eliopoulos GM. Vancomycin-resistant enterococci mechanism and clinical relevance. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:851-865.
3. Friedland IR, Med M, McCracken GH. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994; 331:377-382.
4. Kaplan SL, Mason EO. Management of infections due to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:628-644.
5. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahl VT, Braveny I. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13:505.

6. Gaynes RH, Culver DH, Iloran TC, Henderson TS, Tolson JS, Martone WJ. Trends in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States hospitals. *Infect Dis Clin Pract* 1994;2:452-455.
7. Hofmann J, Cetron MS, Farley MM, Baughman WS, Facklam RR, Elliott JA, et al. The prevalence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta. *N Engl J Med* 1995;333:481-486.
8. Bennish ML, Salam MA, Hossain MA, Myaux J, Khan EH, Chakraborty J, et al. Antimicrobial resistance of *Shigella* isolates in Bangladesh, 1983-1990: increasing frequency of strains multiply resistant to ampicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole, and nalidixic acid. *Clin Infect Dis* 1992; 14:1055-1060.
9. Hampton MD, Ward LR, Rowe B, Tlrelfall EJ. Molecular fingerprinting of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype typhi. *Emerg Infect Dis* 1998;4:317-320.
10. Wharton M, Spiegel RA, Horan JM, Tauxe RV, Wells JG, Barg N, et al. A large outbreak of antibiotic-resistant shigellosis at a mass gathering. *J Infect Dis* 1990;162:1324-1328.
11. Harnett N, McLeod S, AuYong Y, Wan J, Alexander S, Khakhria R, et al. Molecular characterization of multiresistant strains of *Salmonella typhi* from South Asia isolated in Ontario, Canada. *Can J Microbiol* 1998; 44:356-363.
12. Ries AA, Wells JG, Olivola D, Ntakibirora M, Nyandwi S, Ntibakivayo M, et al. Epidemic *Shigella dysenteriae* type I in Burundi: panresistance and implications for prevention. *J Infect Dis* 1994; 169:1035-1041.
13. Wain J, Hoa NT, Chinh NT, Vinh H, Everett MJ, Diep TS, et al. Quinolone-resistant *Salmonella typhi* in Viet Nam: molecular basis of resistance and clinical response to treatment. *Clin Infect Dis* 1997; 25:1404-1410.
14. Tlrelfall EJ, Graham A, Cheasty T, Ward LR, Rowe B. Resistance to ciprofloxacin in pathogenic Enterobacteriaceae in England and Wales in 1996. *J Clin Pathol* 1997; 50:1027-1028.
15. Murdoch DA, Banatvala NA, Bone A, Shoismatulloev BI, Ward LR, Threlfall EJ. Epidemic ciprofloxacin-resistant *Salmonella typhi* in Tajikistan. *Lancet* 1998; 351:339.
16. Murray BE, Rensimer E, DuPont HL. Emergence of high-level trimethoprim resistance in fecal *Escherichia coli* during oral administration of trimethoprim or trimethoprim/sulfamethoxazole. *N Engl J Med* 1982; 306:130-135.
17. Van der Auwera P, Pensart N, Korten V, Murray BE, Leclercq R. Influence of oral glycopeptides on the fecal flora of human volunteers: selection of highly-glycopeptide resistant enterococci. *J Infect Dis* 1995; 173:1129-1136.
18. Stillman G, Shears P. Transferable antibiotic resistance in the Sudan. *The APPLA Newsletter* 1987;7.
19. Lester SC, del Pilar M, Wang F, Schael IP, Jiang H, O'Brien TF. The carriage of *Escherichia coli* resistant to antimicrobial agents by healthy children in Boston, in Caracas, Venezuela, and in Qin Pu, China. *N Engl J Med* 1990; 323:285-289.
20. Murray BE. The life and times of the enterococcus. *Clin Microbiol Rev* 1990; 3:46-65.
21. McCracken GH. Emergence of resistant *Streptococcus pneumoniae*: a problem in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:424-428.
22. Pickering LY, Woodward WE. Diarrhea in day care centers. *Pediatr Infect Dis* 1982; 1:47-52.
23. Henderson FW, Gilligan PH, Wait K, Goff DA. Nasopharyngeal carriage of antibiotic-resistant pneumococci by children in group day care. *J Infect Dis* 1988;157:256-263.
24. Murray BE, Mathewson JJ, DuPont HL, Ericsson CD, Reves RR. Emergence of resistant fecal *Escherichia coli* in travelers not taking prophylactic antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:515-518.
25. Adcock PM, Pastor P, Medley F, Patterson JE, Murphy TV. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in two children care centers. *J Infect Dis* 1998; 178:577-580.
26. Soares S, Kristinsson KG, Musser JM, Tomasz A. Evidence for the introduction of a multiresistant clone of serotype 6B *Streptococcus pneumoniae* from Spain to Iceland in the later 1980s. *J Infect Dis* 1993;168:158-163.
27. Schutze GE, Kaplan SL, Jacobs RF. Resistant pneumococcus: a worldwide problem. *Infection* 1994; 22:233-237.
28. Butler JC. Epidemiology of pneumococcal serotypes and conjugate vaccine formulations. *Microb Drug Resist* 1997; 2:125-129.

# EL RIESGO DE PERDER LA HERRAMIENTA DE CONTROL DE LA TUBERCULOSIS: LA SITUACIÓN DE ARGENTINA COMO BASE DE ANÁLISIS

Lucía Barrera<sup>1</sup>

---

*Argentina es uno de los lugares donde la evolución de la tuberculosis multirresistente ha sido caracterizada junto con la validación de conceptos conocidos. La resistencia se generó y creció entre los casos que recibieron tratamiento repetido en un período durante el cual se registró una tasa de curación inferior a la considerada aceptable por pautas internacionales. Tratamientos irregulares o incompletos generaron la selección de cepas multirresistentes en pacientes que, por dificultades relacionadas con su manejo clínico, son normalmente derivados a hospitales de referencia para enfermedades infecciosas. Ubicados en grandes ciudades, donde el sida es más frecuente, estas instituciones concentran también la internación de pacientes afectados por el VIH. El bacilo de la tuberculosis multirresistente encontró allí huéspedes en los que se está replicando y diseminando fácilmente.*

*Si bien todavía se limita a grupos de pacientes con antecedentes bien definidos (tratamiento previo o inmunosupresión e internaciones en centros donde se registraron brotes nosocomiales), la multirresistencia es una advertencia que marca el tiempo de corregir malas prácticas, como la administración irregular de medicamentos o las decisiones o condiciones inadecuadas de internación. De no producirse estos cambios, se perderá progresivamente la eficacia de la quimioterapia. Esa quimioterapia, que fue fruto de extensa e intensa investigación y que, en circunstancias en que aún no se avizora progreso sustancial en el desarrollo de nuevas vacunas o antibióticos, continúa siendo herramienta indispensable para el control de la tuberculosis.*

Se ha dedicado mucho esfuerzo y se ha aplicado tecnología de punta para superar las limitaciones de la vacuna BCG. Sin embargo, ni las variedades del bacilo recientemente creadas por los científicos (bacilos atenuados,

recombinados o mutados para aumentar la expresión de ciertos antígenos) ni las subunidades purificadas (proteicas o de ADN) han demostrado ser inmunógenos significativamente mejores. Sin una vacuna capaz de impedir que el bacilo de la tuberculosis se aloje en el pulmón, se multiplique y origine una lesión que al ulcerarse despidе y disemina nuevos bacilos, sigue siendo válida la afirmación que hizo

---

<sup>1</sup>Servicio Micobacterias, Departamento de Bacteriología, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", Buenos Aires, Argentina.

Koch en 1862: "Antes que nada, para el control de la enfermedad, deben ser eliminadas tanto como sea humanamente posible las fuentes de las que fluye el material infeccioso. Una de esas fuentes, y ciertamente la más esencial, es el esputo de los enfermos". Así, Koch estableció en ese mismo momento que la cura no solo le devuelve la salud a un paciente, sino que es una actividad esencial de control. Hoy sigue siendo la única acción eficaz.

Con la microscopía más elemental, Koch vislumbró que el bacilo tiene una pared con características muy peculiares. Sus sucesores, utilizando la microscopía electrónica y la inmunquímica, armaron la estructura de esa pared "escudo" molécula tras molécula. Revelaron así la razón por la cual la mayor parte de los antibióticos de amplio espectro no podían penetrar el microorganismo y actuar sobre el metabolismo o la biosíntesis del germen.

Cuando a mitad de siglo se descubrió la estreptomycin, se inició un período de 20 años de investigación intensa que llevó a diseñar un tratamiento específico y eficaz. También se encontraron y seleccionaron los fármacos más activos al detectarse dos talones de Aquiles del bacilo. Uno, la síntesis de ARN que puede ser paralizada por la rifampicina ya que se une con gran afinidad a la única ARN polimerasa del bacilo. El segundo es la síntesis de la pared, que puede ser impedida por la isoniazida que inhibe, entre otros efectos, la formación de los precursores de los ácidos micólicos. Asimismo, se aprendió que no era suficiente administrar un único antibiótico: el bacilo generaba resistencia en poco tiempo. Así se llegó a comprender que la terapia con múltiples fármacos evitaba la selección de mutantes resistentes, sumaba la acción de los medicamentos que apuntaban a blancos distintos del bacilo y que actuaban de preferencia sobre poblaciones de microorganismos con distinto grado de multiplicación y actividad metabólica en la lesión. Se llegó a la conclusión de que no era indiferente la forma en la que se combinaban los agentes quimioterapéuticos ni la cantidad que se administraba y se diseñaron esquemas óptimos que reducían al míni-

mo el período infeccioso del paciente, las recaídas y la resistencia a los antibióticos. Una experiencia admirable, que talló con detalle minucioso la herramienta que prometía exterminar la tuberculosis. Y allí donde esta herramienta no fue mal utilizada, su eficacia permaneció inalterada hasta hoy.

En Argentina, como en varios otros países, se presenta una situación que somete a prueba la veracidad de esta afirmación. El Programa Nacional de Control de Tuberculosis (PNCTB) adoptó un esquema óptimo de tratamiento que incluía: 2 meses de isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida, seguido por 4 meses de isoniazida y rifampicina. Para los pacientes con VIH, los 4 meses de la segunda etapa se extienden a 7 meses. La alta efectividad de este tratamiento está condicionada por la presencia de resistencia a isoniazida o rifampicina, y puede ser anulada cuando se presenta resistencia a ambos medicamentos, es decir multirresistencia.

La vigilancia de la resistencia a los fármacos antituberculosos se realiza en Argentina desde 1968 (1). En 1994, la Red Nacional de Laboratorios de Tuberculosis realizó el último estudio nacional cuyos datos se presentan en el Cuadro 1. La multirresistencia adquirida a los medicamentos antituberculosos entre la población no afectada por el VIH ha crecido de 0,9% en el período de 1968-1978, a 7,8% en 1979-1986 y a 10,4% en 1987-1992. En 1994 la multifarmacoresistencia adquirida llegaba a 19,1%. No obstante, la resistencia inicial no fue detectada durante el primero de los dos períodos, fue de 0,2% en el período de 1987 a 1992, y de 0,8% en 1994.

La gran mayoría de los casos de tuberculosis que se están detectando no tiene historia de tratamiento anterior con fármacos antituberculosos. Entre ellos, la multirresistencia llamada inicial, que ocurre cuando el paciente se ha infectado con una cepa multirresistente, es una rareza. Apareció en la década de 1990 y no superó el 1%. Es decir, la terapia múltiple se mantiene eficaz como herramienta para controlar la tuberculosis en más de 99% de los casos en los que aún no ha sido utilizada.

**CUADRO 1. Estudio nacional de resistencia a medicamentos antituberculosos. Resistencia inicial y resistencia adquirida a los medicamentos antituberculosos, por fármaco y estado de infección por VIH, Argentina, 1994\***

	Resistencia inicial			
	VIH negativos o no investigados		VIH positivos	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
Sensibles	478	91,2	51	62,2
Resistentes	46	8,8	31	37,8
Resistentes a				
Isoniazida	22	4,2	25	30,5
Rifampicina	4	0,8	27	32,9
Estreptomina	32	6,1	14	17,1
Etambutol	5	1,0	14	17,1
Multirresistentes	4	0,8	24	29,3
Resistencia adquirida				
	VIH negativos o no investigados		VIH positivos	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
Sensibles	158	61,5	11	35,5
Resistentes	99	38,5	20	64,5
Resistentes a				
Isoniazida	77	30,0	17	54,8
Rifampicina	60	23,3	17	54,8
Estreptomina	62	24,1	10	32,3
Etambutol	25	9,7	15	48,4
Multirresistentes	49	19,1	15	48,4

\*Componente del Proyecto Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Fármacos Antituberculosos de la Organización Mundial de la Salud y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y la Enfermedad Pulmonar, 1994-1997 (8, 9).

**Nota:** La muestra estudiada consistió en 16% de los pacientes bacilíferos diagnosticados en 17 provincias de la República Argentina y la Capital Federal.

En Argentina no se cuenta con una estimación precisa de la proporción de casos diagnosticados que son tratados repetidamente, pero ciertamente son una clara minoría frente a los casos vírgenes de tratamiento. Sin embargo, es probable que los primeros se hayan incrementado en los últimos 20 años, a juzgar por la tasa de curación que se registraba en el país. Entre 1978 y 1994 el PNCTB realizó estudios de cohortes que pusieron de manifiesto que esta tasa oscilaba alrededor de 60% (2, 3). En términos generales, el sistema de salud no previno el abandono de tratamiento como un suceso posible. El paciente puede tener diversas razones para dejar el tratamiento, por ejemplo, que el esquema terapéutico sea prolongado y deba mantenerse en circunstancias en que el enfermo lo considera innecesario, puesto que se siente curado. Además, en ocasiones, el tratamien-

to tiene efectos secundarios molestos o el paciente enfrenta trastornos económicos o sociales. El sistema de salud debió haber asumido la responsabilidad del abandono del tratamiento, lo cual no supo prevenir. Es más, una vez producido el abandono, los servicios de salud tenían la obligación de evitar que se generara un problema comunitario. A lo anterior, se sumó, en algunos períodos, la falta de medicamentos. No se dio prioridad al asunto y la responsabilidad se diluyó en varios niveles. En ocasiones, las demoras burocráticas en la compra de fármacos impidieron mantener existencias suficientes y distribución continua. Está demostrado que el tratamiento en dosis insuficientes, los esquemas incompletos o las combinaciones de medicamentos no óptimas inducen la selección de mutantes resistentes al bacilo, que luego aparecen naturalmente cuando este se

multiplica. Si los malos tratamientos se prolongan, se produce la selección de bacilos que han tenido la oportunidad de acumular mutaciones, entre ellos, los multirresistentes. No se ha descubierto ningún otro mecanismo mediante el cual el bacilo genere resistencia y predomine luego en la lesión. Así aparece la multirresistencia adquirida, rápido reflejo de la mala organización en la administración del tratamiento. En Argentina, esta situación se manifestó entre los pacientes con historia de tratamiento previo: a partir de un nivel mínimo, la multirresistencia ha escalado firmemente desde mediados de la década de 1970 hasta superar 19%, con una curva de fenómeno emergente que era previsible.

La resistencia del bacilo a los antibióticos no se disemina naturalmente. No se transmite horizontalmente entre cepas porque no está codificada en elementos móviles promiscuos (plásmidos, transposones, integrones) sino en el cromosoma. Además, ciertas evidencias han llevado a postular que las cepas multirresistentes son menos virulentas que las sensibles, ya que así se comportan en modelos animales. Esto tendría una causa biológica: la mutación que más frecuentemente determina que una cepa se haga resistente a isoniazida es la que afecta la enzima catalasa-peroxidasa del bacilo. Sin la actividad de esta enzima, el microorganismo queda más indefenso frente a los compuestos superoxigenados que produce el macrófago del huésped para atacarlo. Si esto es así, el huésped puede ganar la batalla con mayor facilidad, disminuyendo la posibilidad de que la infección progrese a enfermedad y de que estos bacilos se diseminen ulteriormente.

Sin embargo, en esta década hemos incurrido en una mala práctica que fuerza la propagación de la multirresistencia. Dado que los casos afectados por cepas multirresistentes son de muy difícil manejo clínico, con frecuencia son derivados para su internación en centros de referencia. Estos nosocomios, ubicados en grandes centros urbanos, también concentran la internación de pacientes infectados por el VIH. Las cepas multirresistentes encuentran

allí un nicho donde pueden clonarse y diseminarse rápida y libremente. Este nicho está dado por el huésped inmunosuprimido, hecho que parece ser particularmente cierto para algunas cepas que prevalecen. En 1994 se midió por primera vez en la Argentina el grado de multirresistencia en pacientes con sida. El estudio se realizó en un período de plena expansión de los brotes intrahospitalarios de tuberculosis multirresistente, que luego fueron confirmados por excelentes estudios de epidemiología molecular (4-6). Por esta circunstancia, la proporción de pacientes con tuberculosis asociada a sida incorporada al estudio (12,6%) fue más de cinco veces más alta que la estimada para ese período para el país (7). El grado de multirresistencia entre estos pacientes resultó extremadamente alarmante. Sobre la base de este análisis, y en contraposición con la información difundida en documentos internacionales (8), los índices correspondientes a la población con sida deberían ser analizados en forma independiente y no promediados con los del resto de la población (9).

Desde entonces, el PNCTB ha dado prioridad a la descentralización y supervisión del tratamiento en el nivel de atención primaria de la salud, con especial atención en zonas geográficas con mayor número de enfermos y con mayor incidencia de tuberculosis. Un estudio de cohorte realizado en 1997 mostró que 38,2% de los tratamientos administrados han sido supervisados y que la tasa de curación ascendió a 71,1% (10). Estos resultados muestran un avance, pero aún están lejos del objetivo internacional fijado en la generalización del tratamiento directamente observado y lograr una tasa de curación de 85%.

No hay aún evidencias de que se haya avanzado sustancialmente en el control de la transmisión nosocomial. El análisis de los registros de los laboratorios nacionales de referencia y los del hospital que experimentó el brote de mayor magnitud ocurrido en el país (11) indican que el número de casos multirresistentes se ha mantenido relativamente estable en el período de 1995 a 1998. La multirresistencia

continúa siendo preponderantemente atendida en centros de referencia de ciudades con mayor concentración de población y está fuertemente asociada al sida. La mayor parte de estos casos son infecciosos y las cepas multirresistentes ya han sido transmitidas al personal de salud que se desempeña en los hospitales que atienden a estos pacientes.

A juzgar por la distribución y el perfil de resistencia, parecen predominar las cepas hospitalarias entre los casos con tuberculosis multirresistente. Los aislamientos multirresistentes de 1998 han sido concentrados en los laboratorios de referencia y están siendo caracterizados por *fingerprinting* en el Instituto Panamericano de Protección de Alimentos y Zoonosis de la Organización Panamericana de la Salud. Se podrá determinar así la diversidad de cepas multirresistentes que se están diseminando en el país, la prevalencia de cada una de ellas, el tiempo que han permanecido en circulación desde que han sido identificadas, y las posibles vías de transmisión, tanto dentro como fuera del ámbito hospitalario. A la vez, la Red Nacional de Laboratorios de Tuberculosis inició un nuevo estudio nacional que permitirá vigilar la tendencia de los índices de resistencia y tener un indicador confiable de la eficacia de las medidas de control.

Las siguientes conclusiones surgen del análisis de la información disponible sobre multirresistencia en la Argentina:

- No es motivo de preocupación la resistencia en pacientes que no tienen historia de tratamiento antituberculoso anterior, de inmunosupresión o internaciones reiteradas en centros de referencia de enfermedades infecciosas.
- La multirresistencia es el resultado de la mala administración del tratamiento y ha aumentado como consecuencia de la aplicación de criterios y medidas de bioseguridad inadecuadas en cuanto a la internación de pacientes. Por el momento, se mantiene en bolsones bien definidos de la población.

Una vez establecidas en una comunidad susceptible, es muy difícil extinguir las cepas multirresistentes. No existe otra terapia con alta eficacia que permita rotar los antibióticos y lograr que los pacientes dejen de excretar bacilos resistentes y que se suspenda la presión de selección. Además, donde no se ha podido hacer cumplir esquemas de primera línea, difícilmente se asegure sostenidamente la disponibilidad y cumplimiento de esquemas más complejos, tóxicos y costosos con fármacos de producción restringida. En tales circunstancias, la resistencia codificada en el cromosoma, que no se transmite horizontalmente, sí se transmite verticalmente de generación en generación de bacilos, para permanecer estable y duradera en la especie. El bacilo sabe guardar celosamente la información aprendida que le sirve para ganarle la batalla a la humanidad.

Mientras tanto, no logramos descubrir nuevos talones de Aquiles en ese bacilo al que, paradójicamente, se ha desmenuzado hasta descifrar la secuencia completa de su cromosoma. Con alguna excepción, los nuevos antibióticos en ciernes son viejos antibióticos con alguna modificación en su estructura o algún nuevo componente. Una vez que el bacilo se hace resistente a un antibiótico, con muy poca evolución logra hacerse también resistente a sus análogos. Por lo tanto, si no nos detenemos ante las señales de alarma que nosotros mismos ponemos en evidencia y no eliminamos nuestras malas prácticas, podríamos llegar a destrozarnos la preciosa herramienta que tanto tardamos en diseñar e, incluso, podríamos poner fin a la era de los antibióticos.

En este estudio participaron las siguientes instituciones e individuos:

*Coordinación/Garantía de Calidad:* Nivel nacional, Instituto de Microbiología "Carlos G. Malbrán", Instituto Nacional de Epidemiología "Emilio Coni".

*Comisión Asesora:* Comisión Argentina de Bacteriología de la Tuberculosis (Presidenta, Gladis Amadio; Vicepresidenta, Martha DiLorenzo; Secretaria, Lucía Barrera. Miembros: Omar Latini, Graciela Poggio, Isabel

Terez, Carlos Fernández Pascua, Horacio Rouselle, Nilda Pascussi, Néstor Blazquez y Ana Etchart.

*Asesora:* Isabel N. de Kantor (OPS/OMS).

*Participantes de la Red Nacional de Laboratorios de Tuberculosis:* Ciudad de Buenos Aires, Martha DiLonardo, Martha Hoffman, Isabel Terez; Provincia de Buenos Aires, Graciela Poggio, Ana Reniero, Nora Morcillo, Carlos Alexandre, Carlos Fernández Pascua; Córdoba, Ana Barnes; Corrientes, Mirtha Semenza de Roig; Chaco, Nilda Pascussi, Norma Lodeiro; Entre Ríos, Alicia Sologuren; Formosa, Mónica de Colombo; Jujuy, Ana Etchart; La Pampa, Adriana Pereira Mendoza, Horacio Rouselle; Misiones, María Laura Fernández; Neuquén, Susana Brasili; Río Negro, Nestor Blazquez; Salta, Luisa de Chiván, María L. Cacace, Mario Cisneros; San Luis, Nelsa Bonardello; Santa Fe, María Sequeira de Latini, José Aíta, Martha Di Lorenzo, Griselda de Rudy; Santiago del Estero, Delina Chanampe; Tucumán, María Cristina Trejo.

## REFERENCIAS

1. Amadio G. Resistencia bacteriana en tuberculosis. Tendencia actual y su trascendencia. *Rev Arg Torax* 1988;49:11-23.
2. Instituto Nacional de Epidemiología "Emilio Coni". Encuesta Nacional sobre Evaluación del Tratamiento de la Tuberculosis. Años 1978, 1983, 1986 y 1989. EP.TB.8/91.
3. Instituto Nacional de Epidemiología "Emilio Coni". Evaluación del Tratamiento de los Pacientes Tuberculosos, Tercer Trimestre de 1994. EP-TBC:35/95. Santa Fe, 1995.
4. Aita J, Barrera L, Ritacco V, Reniero A, López B, Biglione J, Weisburd G, Rajmil JC, Largacha C. Hospital transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Rosario, Argentina. *Medicina* 1996;56:48-50.
5. Morcillo N, Alito A, Romano MI, Cataldi A, Dolmann A, Reniero A, Kantor I. Multidrug Resistant Tuberculosis outbreak in Buenos Aires. DNA fingerprinting analysis of isolates. *Medicina* 1996; 56:45-47.
6. Ritacco V, DiLonardo M, Reniero A, Ambroggi M, Barrera L, Dambrosi A, Lopez B, Isola N, Kantor I. Nosocomial spread of HIV-related multidrug resistant tuberculosis in Buenos Aires. *J Inf D* 1997; 176:637-642.
7. Instituto Nacional de Epidemiología "Emilio Coni". Asociación Tuberculosis y HIV. Análisis de la información disponible. EP.TB.31/95. Santa Fe, 1995.
8. The WHO/IUATLD Global Project on Antituberculosis Drug Resistance Surveillance. 1994-1997. Geneva; 1997. (WHO/TB/97.229).
9. Kantor I, Latini O, Barrera L La resistencia (y multirresistencia) a los medicamentos antituberculosos en Argentina y en otros países de América Latina. *Medicina* 1998;58:202-208.
10. Argentina. Ministerio de Salud y Acción Social. ANLIS "Dr. Carlos G. Malbran", Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "E. Coni". Tuberculosis por jurisdicción 1980-1997. EP 15/98. Santa Fe, 1998.
11. Palmero DJ. Nosocomial tuberculosis transmission in middle-income countries. 29<sup>th</sup>. IUATLD/UICTMR Global Conference of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease. Bangkok, 23-26 november 1998. *Int J Tub Lung Dis* 1998;2 (Suppl 2):S190.

# TENDENCIA DEL CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS EN CHILE

*Luis Bavestrello Fernández<sup>1</sup> y Ángela Cabello Muñoz<sup>2</sup>*

---

*El propósito de este estudio fue de conocer las características del consumo de fármacos antimicrobianos en Chile, como parte de un proyecto del Ministerio de Salud destinado a proponer una política sobre uso racional de antibióticos. Se utilizaron los datos del Sistema Internacional de Marketing sobre las ventas de las farmacias privadas del país correspondientes a 1996 y 1997. Para cada fármaco antimicrobiano se comparó la información obtenida con datos de 1988. La unidad de medida de consumo utilizada fue la Dosis Diaria Definida por 1.000 habitantes por día. Se detectó un aumento significativo de consumo entre 1988 y 1997 para las penicilinas de amplio espectro orales, cefalosporinas, fluoroquinolonas y macrólidos. Solo el consumo de cloranfenicol disminuyó en los 10 años estudiados.*

## INTRODUCCIÓN

Supuestamente, en Chile ha habido un aumento notorio del consumo de fármacos antimicrobianos. El mayor poder adquisitivo de la población en los últimos 10 años, la promoción comercial de los laboratorios farmacéuticos, la farmacia como empresa comercial, la falta de educación y conciencia sobre el problema generado por el consumo de estos medicamentos son, entre otros, factores que pueden considerarse causales de este aumento. Sin embargo, también puede ser un factor contribuyente la falta de control vigente con respecto a la venta de antibióticos en el país.

Si la rotulación de los antimicrobianos señala "venta bajo receta médica" e incluye como requisito la receta retenida para las cefalosporinas, aminoglucósidos y otros, al carecer de sistemas de control, estas disposiciones no se cumplen en la práctica en el mesón de la mayoría de las farmacias privadas chilenas (1). De esta forma, con receta médica o sin ella, es posible comprar cualquier antimicrobiano, con el riesgo agregado de consumirlo en dosis y por períodos inadecuados, a criterio del consumidor, aun cuando estos productos no hayan sido prescritos ni se acompañan de la información e instrucciones de un profesional facultado para hacerlo. El riesgo de crear resistencia a los antimicrobianos por el consumo indiscriminado y masivo de antibióticos es real y ha sido demostrado en estudios cerrados y de población (2, 3).

El objetivo general de este estudio fue conocer las características del consumo de antimicrobianos en la comunidad en 1996 y 1997.

---

<sup>1</sup>Médico Infectólogo y Farmacólogo Clínico, Jefe, Unidad de Infectología del Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar, Chile. Correspondencia: Álvarez 1532, Viña del Mar, Chile. Teléfono/fax: (56-32) 652-450.

<sup>2</sup>Química Farmacéutica, Farmacia del Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar, Chile.

Como objetivos específicos se plantearon los siguientes: determinar las tendencias del consumo de fármacos antimicrobianos en los últimos 10 años; determinar cuáles son los grupos de antimicrobianos de mayor consumo en la comunidad, y conocer el gasto aproximado derivado del consumo de antimicrobianos en la comunidad.

La primera parte del estudio consistió en analizar la información contenida en el Sistema de Marketing Internacional (International Marketing System, IMS) correspondiente a la venta de antimicrobianos en las farmacias privadas del país durante 1996 y 1997. Para efectos de comparación, se utilizó la unidad de medida de consumo denominada DDD (dosis diaria definida) (4) por 1.000 habitantes por día (3) que, como su nombre lo indica, refleja el consumo de la DDD específica (5) del antimicrobiano respectivo por cada 1.000 habitantes en un día (6).

Esta unidad de consumo conlleva algunos sesgos, por ejemplo, utiliza la DDD específica del medicamento establecida para adultos; no señala el consumo por prescripción, ni otorga información sobre el destino del fármaco luego de adquirido. No obstante, es la medida utilizada con mayor frecuencia en estudios de población mundiales y permite obtener un panorama homogéneo de patrones de consumo (7). Esta misma unidad de consumo fue utilizada en un estudio similar realizado en Chile en 1989, contra el cual se compararon los resultados obtenidos en este trabajo (8).

## MATERIALES Y MÉTODO

Se utilizaron datos del censo de población proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística (INE). Estos datos indican que para los años 1988, 1996 y 1997 la población total del país era de 12.748.207, 14.418.864 y 14.622.354, respectivamente. Los datos de venta de todas las especialidades farmacéuticas de antimicrobianos se obtuvieron a través del IMS para los años 1996 y 1997. Los antimicrobianos se agruparon según nombre genérico y los gru-

pos de antibióticos considerados figuran en el Cuadro 1. Para efectos de consumo, se partió del supuesto de que los antibióticos se venden para ser consumidos y que las cantidades vendidas equivalen a las consumidas.

Considerando que existen múltiples presentaciones y nombres comerciales para cada uno de los antimicrobianos en estudio, se convirtió el consumo a gramos, multiplicando la dosis (en gramos) por el número de tabletas por envase y por la cantidad vendida de cada medicamento. En el caso de las presentaciones farmacéuticas líquidas (jarabes y suspensiones), los gramos se calcularon dividiendo los mililitros por envase por los mililitros por dosis, y multiplicando el resultado por la dosis (en gramos) y ese producto por la cantidad vendida.

Para el cálculo de la DDD por 1.000 habitantes por día, se usaron las DDD específicas para cada antimicrobiano publicadas por el Consejo de Medicina Nórdica (4). La DDD es una medida arbitraria basada en la dosis diaria promedio de mantenimiento de un medicamento usado en su indicación principal en el adulto y en una determinada forma farmacéutica. Las DDD específicas utilizadas también se presentan en el Cuadro 1.

La fórmula utilizada para la unidad de consumo del estudio fue:

$$\text{DDD por 1.000 habitantes por día} = \frac{(\text{gramos anuales vendidos}) \times (1.000 \text{ habitantes})}{(365 \text{ días}) \times (\text{DDD específica}) \times (\text{Población})}$$

De esta forma, una DDD por 1.000 habitantes por día igual a 2 se interpreta de la siguiente manera: en cada día del año en estudio, de cada 1.000 habitantes, 2 estarían consumiendo la DDD específica del antibiótico en cuestión.

## RESULTADOS

El Cuadro 2 muestra la cantidad de gramos vendidos de cada fármaco antimicrobiano en los años 1996 y 1997. Se observó que el producto de mayor consumo había sido amoxicilina,

**CUADRO 1. Grupos de antimicrobianos en estudio y su Dosis Diaria Definida específica**

Grupo	Antibiótico	DDD específica (en gramos)
Macrólidos orales	Claritromicina	0,5
	Azitromicina	0,3
	Eritromicina	1
	Lincomicina	1,8
	Roxitromicina	0,3
	Clindamicina	1,2
Penicilinas amplio espectro orales	Amoxicilina	1
	Ampicilina	2
	Amoxicilina-ácido clavulánico	1
	Sultamicilina	1,5
	Sulbactam	1
Penicilinas med-reducido espectro orales	Cloxacilina	2
	Flucloxacilina	2
	Fenoximetilpenicilina	2
Penicilinas med-reducido espectro parenterales	Penicilina benzatina	1,2 MUI*
	Penicilina sódica	3,6
Cefalosporinas orales	Cefadroxilo	2
	Cefuroxima	1
	Cefixima	0,4
	Cefradina	2
	Ceftibutén	0,4
	Cefaclor	1,5
	Cefalexina	2
Fluorquinolonas	Ciprofloxacino	1
	Norfloxacino	0,8
	Fleroxacino	0,4
Asoc. Trimetropim	Cotrimoxazol	0,4
Tetraciclina y asociados	Tetraciclina	1
	Minociclina	0,2
	Doxiciclina	0,1
Cloranfenicol y asociados	Cloranfenicol	3

**Nota:** Dado que el objetivo del estudio fue conocer el consumo comunitario de antibióticos, quedaron excluidas las formas farmacéuticas parenterales, excepto la penicilina sódica y benzatina y las formas farmacéuticas de uso tópico (por ejemplo, cremas, pomadas, colirios).

\* DDD específica no aparece en ATC. Se utilizó 1,2 MUI.

con aproximadamente 24 y 27 toneladas vendidas en los años 1996 y 1997, respectivamente. En el mismo cuadro se incluyen los valores de DDD por 1.000 habitantes por día obtenidos. La amoxicilina presentó la DDD por 1.000 habitantes por día más alta, alcanzando 5,2 en

1997. Esto significa que, por cada 1.000 habitantes, más de 5 personas estaban consumiendo diariamente la DDD específica de amoxicilina, que corresponde a 1 g (véase el Cuadro 2). En Chile, durante 1997, 12 personas de cada 1.000 recibían antibióticos, como lo indica la

**CUADRO 2. Gramos anuales vendidos en 1996 y 1997 y unidad de consumo DDD por 1.000 habitantes por día para antimicrobianos en estudio, Chile, 1996-1997**

Fármaco antimicrobiano	Gramos vendidos		DDD por 1.000 habitantes por día	
	1996	1997	1996	1997
Claritromicina	569.108	859.555	0,216	0,322
Azitromicina	320.748	537.075	0,203	0,335
Eritromicina	2.948.804	3.300.357	0,560	0,618
Lincomicina	862.905	820.188	0,091	0,085
Roxitromicina	81.549	62.856	0,052	0,039
Clindamicina	42.134	43.240	0,007	0,007
Amoxicilina	24.274.484	27.773.535	4,612	5,204
Ampicilina	6.105.441	6.546.963	0,580	0,613
Amoxi-clavulánico	1.877.418	2.207.017	0,357	0,414
Sultamicilina	106.089	98.201	0,013	0,012
Sulbactam	-	93.419	-	0,018
Cloxacilina	4.169.144	4.454.177	0,396	0,417
Flucloxacilina	1.430.689	1.765.354	0,136	0,165
Fenoximetilpenicilina	1.699.713	2.127.526	0,161	0,199
Penicilina sódica	936.747	1.003.279	0,049	0,052
Penicilina benzatina	1.171.085	1.197.167	0,185	0,187
Cefadroxilo	1.283.246	1.469.189	0,122	0,138
Cefuroxima	81.350	113.959	0,015	0,021
Cefixima	77.336	61.336	0,037	0,029
Cefradina	491.775	530.809	0,047	0,05
Ceftibutén	26.342	23.103	0,013	0,011
Cefaclor	8.546	44.397	0,001	0,006
Cefalexina	21.630	21.082	0,002	0,002
Ciprofloxacino	1.111.438	1.388.337	0,211	0,26
Norfloxacino	86.586	74.450	0,021	0,017
Fleroxacino	11.468	9.279	0,005	0,004
Trimetoprima	2.189.085	2.482.683	1,040	1,163
Tetraciclina	3.131.264	3.352.864	0,595	0,628
Doxiciclina	204.631	233.964	0,389	0,438
Minociclina	361.085	413.049	0,343	0,387
Cloranfenicol	1.255.326	1.271.500	0,080	0,079

sumatoria de DDD por 1.000 habitantes por día, que en 1996 fue de 10,5. Así, el incremento en el consumo de antimicrobianos entre 1996 y 1997 fue de 13,1%, mientras el aumento de la población entre esos años fue solo de 1,4%. (Véanse datos en párrafos anteriores.)

El Cuadro 3 muestra los porcentajes de gramos consumidos en forma líquida, como jarabes o suspensiones orales, destinados en su mayoría a la población infantil. En ese cuadro se observa que la amoxicilina más un inhibidor de betalactamasas es, supuestamente, consumida en un 50% por población infantil, seguido por el cefadroxilo.

El consumo de antimicrobianos también se puede medir en unidades de envases vendi-

dos. El Cuadro 4 muestra las cantidades de envases vendidos para cada grupo de antimicrobianos desde 1988 a 1997; se observa un aumento significativo de las ventas, especialmente en el grupo de macrólidos, penicilinas de amplio espectro, cefalosporinas y fluoroquinolonas. El único antimicrobiano cuyas unidades de envases vendidos disminuyó fue el cloranfenicol.

Si se comparan los valores en dólares de los Estados Unidos (Cuadro 5), se observa que el gasto en antibióticos efectuado por la población chilena en las farmacias privadas aumentó casi en 300% entre 1988 y 1996 y el incremento experimentado entre 1996 y 1997 fue de 20%. Este gasto llegó a cerca de US\$ 46

**CUADRO 3. Porcentaje de formas farmacéuticas orales líquidas (jarabes, suspensiones) del total de gramos vendidos, para antimicrobianos con ventas significativas, Chile, 1996 y 1997**

Antibiótico	1996		1997	
	Gramos vendidos (Oral/líquido)	Porcentaje del total	Gramos vendidos (Oral/líquido)	Porcentaje del total
Claritromicina	205.228	36	241.526	28
Azitromicina	70.174	22	132.858	25
Eritromicina	1.304.639	44	1.362.300	41
Amoxicilina	8.717.766	36	9.775.736	35
Ampicilina	413.176	7	441.562	7
Amoxicilina/ácido clavulánico	986.705	52	1.092.710	50
Cefadroxilo	459.652	36	593.964	40
Flucloxacilina	376.009	26	411.556	23
Trimetoprima	534.874	24	543.219	22

**CUADRO 4. Unidades de envases de antimicrobianos vendidos en farmacias privadas de Chile, por año y por grupo de antimicrobianos, 1988 a 1997**

Año	Macrólidos	Penicilina, amplio espectro	Penicilina med-reducido	Cefalosporinas	Trimetoprima	Tetraciclina	Cloranfenicol	Fluoroquinolonas
1988	765.800	3.199.000	3.488.600	...	1.409.800	836.500	392.600	...
1989	798.400	3.373.700	3.797.800	185.200	1.457.000	851.400	457.100	...
1990	989.235	3.633.271	3.379.425	214.084	1.478.396	870.288	398.428	...
1991	1.053.390	4.104.949	3.354.194	221.457	1.717.625	1.028.031	402.170	...
1992	1.118.807	4.368.913	3.240.031	247.261	1.578.412	914.297	278.566	...
1993	1.435.275	5.151.850	3.289.910	322.135	1.752.653	883.301	298.809	240.167
1994	1.400.078	5.090.712	3.250.074	367.539	1.543.922	844.178	276.392	269.452
1995	1.615.879	6.213.139	3.548.893	505.036	1.532.223	1.016.890	320.594	307.376
1996	1.818.824	6.858.590	3.676.448	537.154	1.550.226	979.917	341.639	335.728
1997	2.076.073	7.799.949	4.035.888	563.902	1.692.889	1.055.055	330.348	414.625

Fuente: Servicio de Marketing Internacional.

... Sin información.

**CUADRO 5. Ventas (US\$) de fármacos antimicrobianos en farmacias privadas de Chile, por fármaco, 1988, 1996 y 1997**

Grupo antibiótico	1988	1996	1997
Macrólidos	1.599.000	10.790.383	14.745.019
Penicilinas de amplio espectro	3.062.000	11.606.151	13.869.812
Penicilina de espectro mediano y reducido	2.997.000	3.814.038	4.141.114
Cefalosporinas	1.601.000	3.692.174	4.275.996
Fluoroquinolonas	709.000	3.512.470	4.203.548
Trimetoprima	1.968.000	2.199.671	2.316.532
Tetraciclina	772.000	1.682.546	2.014.394
Cloranfenicol	319.000	306.255	308.233
Total	13.027.000	37.603.688	45.874.648

Fuente: Servicio de Marketing Internacional.

millones en 1997. En la Figura 1 se puede ver que el grupo de macrólidos y penicilinas de amplio espectro abarcan la mayor proporción del gasto.

En el Cuadro 6 se comparan los valores de 1988 de DDD por 1.000 habitantes por día para algunos antimicrobianos, con los obtenidos en este estudio; en el Cuadro 7 se puede observar el porcentaje de incremento en 10 años, siendo la amoxicilina asociada al ácido clavulánico el fármaco cuyo consumo aumentó más, y el cloranfenicol el único cuyas ventas bajaron.

**CUADRO 6. Comparación de la unidad de consumo DDD por 1.000 habitantes por día para algunos antimicrobianos, 1988, 1996 y 1997**

Antimicrobianos	1988	1996	1997
Cloxacilina	0,39	0,396	0,417
Ampicilina	0,54	0,58	0,613
Amoxicilina	0,87	4,612	5,204
Amoxicilina-ácido clavulánico	0,0025	0,357	0,414
Cloranfenicol	0,097	0,08	0,079
Norfloxacino	0,017	0,021	0,017
Ciprofloxacino	0,032	0,211	0,26
Cefalosporinas	0,064	0,237	0,257
Trimetoprima	0,965	1,04	1,163
Fluoroquinolonas	0,066	0,237	0,281

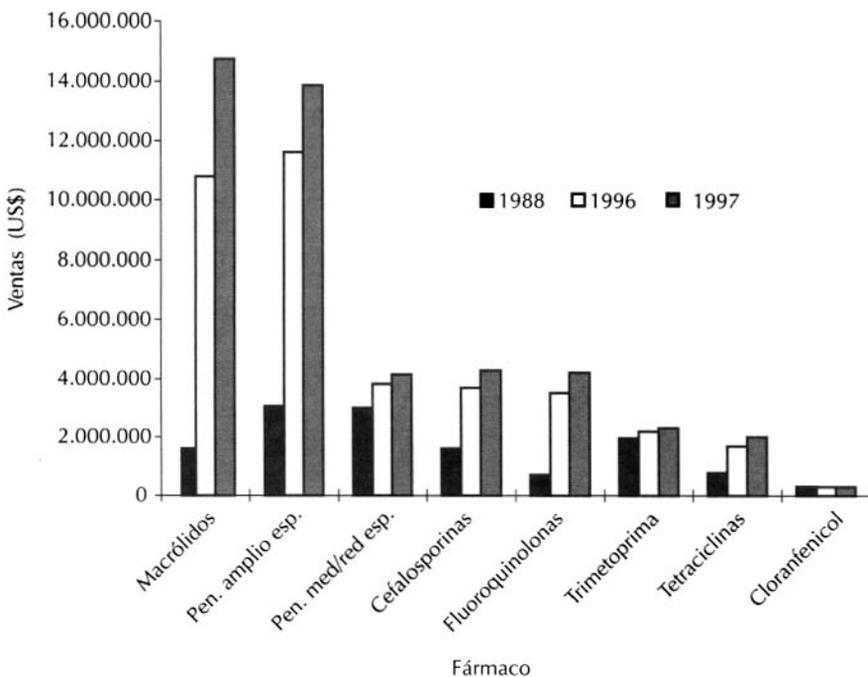
## CONCLUSIONES

Según el análisis de las ventas en farmacias privadas de Chile, el aumento del consumo de la mayoría de los antibióticos estudiados

es más alto que el crecimiento de la población, con excepción del cloranfenicol, cuyo consumo mostró un descenso entre 1988 y 1997.

Este aumento considerable del consumo refleja deficiencia de los sistemas que contro-

**FIGURA 1. Ventas (en US\$) de antimicrobianos en farmacias privadas chilenas, 1988, 1996 y 1997**



**CUADRO 7. Aumento (%) de la unidad de consumo DDD por 1.000 habitantes por día para algunos antimicrobianos, Chile, 1988-1997, por año**

Antimicrobianos	Dosis diaria definida por 1.000 habitantes por día		Porcentaje de cambio
	1988	1997	
Cloxacilina	0,39	0,417	7
Ampicilina	0,54	0,613	14
Amoxicilina	0,87	5,204	498
Amoxicilina-ácido clavulánico	0,0025	0,414	16460
Cloranfenicol	0,097	0,079	-18
Cotrimoxazol	0,965	1,163	20
Cefalosporinas	0,064	0,262	309
Fluoroquinolonas	0,049	0,281	473

lan la utilización de los fármacos antimicrobianos, lo que a su vez puede tener un impacto en la pérdida de eficacia de estos productos derivada de su uso indiscriminado. También tiene un impacto económico en la población general y en los sistemas de salud, que deben cofinanciar ese consumo.

En el análisis detallado del consumo de macrólidos, penicilinas de amplio espectro, cefalosporinas y cotrimoxazol en los años 1996 y 1997, se observa que un porcentaje significativo corresponde a formas farmacéuticas líquidas, supuestamente para la población infantil. Esto incrementa aún más la percepción relativa de sobreutilización de antimicrobianos, ya que la DDD específica para cada antibiótico está calculada para la población adulta. Por lo anterior, se infiere que el consumo es mayor que el que indica el análisis de la población adulta, exclusivamente.

Se describe una mayor venta de fármacos de los grupos de antimicrobianos de reciente incorporación (macrólidos, penicilinas unidas a inhibidores de betalactamasas, cefalosporinas y fluoroquinolonas) que podría no guardar re-

lación con la necesidad real de utilización. Esto reflejaría el impacto de las actividades de marketing y de las políticas de venta, tanto de la industria farmacéutica como de las farmacias privadas del país, dirigidas a una población consumidora desinformada.

A la luz de los datos expuestos y considerando la evolución del consumo a lo largo de tiempo, es urgente establecer una política de venta y control de utilización efectiva de antimicrobianos entre la comunidad.

## REFERENCIAS

1. Soto P. Análisis de peticiones de antimicrobianos a nivel de farmacias privadas. Memoria para optar al título de Químico Farmacéutico. Profesor Patrocinante Química Farmacéutica Inés Ruiz. Universidad de Chile. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, 1996.
2. Iriarte S. Estudio multicéntrico de consumo de antibióticos en América Latina. Tesis de Grado para optar al título de Químico Farmacéutico. Director de Tesis Dr. Luis Bavestrello. Universidad de Valparaíso, Facultad de Medicina, Escuela de Química y Farmacia, 1994.
3. Antibiotic Use and antibiotic Resistance Worldwide: Summary of a 1983-1986 Study. The APUA Newsletter. Fall 1987:4-5.
4. Serradell J, Bjornson D, Hartzema A. Drug utilization study methodologies: national and international perspectives. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*. 21:1987;994-1001.
5. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification Index. January 1996:77-84.
6. Curso de Farmacia Hospitalaria. Plan de cooperación del Ministerio de Sanidad con Centroamérica y Panamá, 1987. Barcelona, España, Tomo III, pp. 621-656.
7. Pérez-Gorricho B., Baquero F. Antibiotic Consumption in Spain: The last 10 years. The APUA Newsletter. Spring 1988:6-7.
8. Bavestrello L. Consumo de antimicrobianos en Chile, 1988. Presentado en el 2° Taller de Consumo y Resistencia de Antimicrobianos en Latinoamérica. Viña del Mar, Chile, 1989.

# ESTUDIO DE CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS EN ARGENTINA Y URUGUAY<sup>1</sup>

Gabriel Levy Hara,<sup>2</sup> Eduardo Savio,<sup>3</sup> José L. Castro,<sup>4</sup>  
Aníbal Calmaggi,<sup>5</sup> María González Arzac<sup>5</sup> y Liliana Clara<sup>6</sup>

---

*Se realizó un estudio de consumo de antibióticos con el objeto de comparar su uso en países miembros de la Asociación Panamericana de Infectología. Esta fase inicial incluyó el estudio de algunos de los antibióticos más frecuentemente utilizados en forma ambulatoria y en su presentación oral en Argentina y Uruguay durante 1997. Los resultados fueron expresados en dosis diarias definidas (DDD) consumidas por cada 1.000 habitantes por día. Se observó un alto número de marcas registradas en ambos países, pese a lo cual, más de 60% de las ventas se concentraron en uno o dos laboratorios farmacéuticos. El consumo de antibióticos en términos de DDD fue mayor en la Argentina que en el Uruguay. En ambos países predominó el uso de aminopenicilinas por sobre el resto de los medicamentos estudiados (macrólidos/azálides y quinolonas). La relación entre el consumo de las aminopenicilinas simples y sus combinaciones con inhibidores de  $\beta$ -lactamasas fue de 6:1 en la Argentina y de 14:1 en el Uruguay. En lo referente al uso de macrólidos, se observó en ambos países una tendencia al uso predominante de claritromicina y azitromicina por sobre los medicamentos más antiguos del grupo. Esto fue más notorio en el Uruguay, donde la eritromicina y la roxitromicina fueron escasamente utilizadas en términos de DDD (0,009 y 0,004 por 1.000 habitantes por día, respectivamente). Las diferencias halladas, probablemente, se deban a los índices de automedicación, al distinto nivel de formación de los profesionales y a los distintos perfiles de orientación provenientes de la industria farmacéutica.*

---

<sup>1</sup>Fuente: *Revista Panamericana de Infectología* 1999 (supl. 1 mayo):S6-S10. Se publica con permiso de la Asociación Panamericana de Infectología.

<sup>2</sup>Infectólogo, Hospital Durand, Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup>Infectólogo, Coordinador del Hospital de Día Infectológico (S.E.I.C, Ministerio de Salud Pública), Montevideo, Uruguay.

<sup>4</sup>Farmacólogo, Cátedra de Farmacología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

<sup>5</sup>Infectóloga, Hospital Rossi, La Plata, Argentina.

<sup>6</sup>Jefa de Infectología, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Gabriel Levy Hara, MD. Caracas 2620, Buenos Aires 1417, Argentina o Eduardo Savio Larriera, MD. Instituto de Higiene, Avda. A. Navarro 3051, Montevideo 1160, Uruguay.

## INTRODUCCIÓN

Los medicamentos en general, y los antibióticos en particular, se han convertido en una pieza tan familiar de la práctica médica que, más que cualquier otro instrumento, corren el riesgo de ser utilizados en condiciones no controladas y, en consecuencia, de modo incorrecto (1). Resulta evidente que se ha formado un campo de presión alrededor de los medicamentos originado en gran medida en la industria farmacéutica. Esta presión afecta tanto a los profesionales que prescriben, a dispensadores y a la población general como consumidora de fármacos (1).

Los antibióticos se ubican en el segundo o tercer lugar en las ventas de medicamentos en todo el mundo, según surge de los datos proporcionados por el Servicio de Marketings Internacional (International Marketing Service [IMS]) (2). Los efectos de su uso inadecuado sobre la población: alteración de la flora normal, emergencia de patógenos resistentes, disminución de la sensibilidad global a medicamentos de primera línea más antiguos para el tratamiento de infecciones frecuentes y múltiples efectos adversos sobre el organismo, son ampliamente conocidos.

América Latina no es en absoluto ajena a esta situación universal. Por tal motivo, se programó un estudio del consumo de antibióticos en los países integrantes de la Comisión de Antibióticos de la Asociación Panamericana de Infectología. El objetivo inicial del mismo fue de conocer y comparar el consumo de las presentaciones orales de algunos de los fármacos más frecuentemente utilizados en la comunidad. Se presentan aquí los resultados del consumo en la Argentina y el Uruguay de algunos antibióticos seleccionados para una primera etapa del estudio panamericano.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se obtuvieron del IMS los datos de ventas de antibióticos de 1997 en la Argentina y el Uruguay. Estos datos corresponden a alrede-

dor de 70% del total de antibióticos consumido por país por año en lo referente a todas las presentaciones orales (cápsulas, tabletas y suspensiones), con sus correspondientes dosis. Los resultados obtenidos son un muy buen reflejo del consumo total de dichos medicamentos. Para poder establecer comparaciones entre diferentes países, se expresaron los resultados en dosis diarias definidas (DDD) consumidas por cada 1.000 habitantes por día. El número de DDD consumidas es la medida actualmente recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (3). La unidad corresponde a lo que se estima es la dosis promedio utilizada en la principal indicación del medicamento por día, y aunque no siempre se trata de la dosis habitualmente prescrita, suele aproximarse y ser un buen parámetro para comparar el consumo entre diferentes regiones y en distintos momentos (4-6). La fórmula para obtener las DDD consumidas por 1.000 habitantes por día en determinado tiempo y lugar es:

$$\frac{\text{Gramos anuales vendidos} \times 1.000 \text{ habitantes}}{365 \text{ días} \times \text{DDD del antibiótico} \times \text{número de habitantes}}$$

Las DDD establecidas universalmente para los antibióticos incluidos en esta primera etapa del estudio son: ampicilina, 2 g; amoxicilina, 1 g; ampicilina + inhibidores de  $\beta$ -lactamasas, 1,5 g; amoxicilina + inhibidores de  $\beta$ -lactamasas, 1 g; eritromicina, 2 g; claritromicina, 0,5 g; azitromicina, 0,3 g; roxitromicina, 0,3 g; ciprofloxacino, 1 g y norfloxacino, 0,8 g.

La población actual estimada de la Argentina es de 35.000.000 de habitantes y la del Uruguay es de 3.173.700 habitantes.

## RESULTADOS

En el Cuadro 1 se detallan los gramos vendidos de cada antibiótico, el número de marcas registradas o nombres comerciales de cada uno de los antibióticos estudiados en los dos

**CUADRO 1. Consumo y número de marcas registradas de concentración de ventas de antibióticos orales en Argentina y Uruguay, 1997**

Antibiótico	Gramos vendidos		Número de marcas		Porcentaje vendido	
	Argentina	Uruguay	Argentina	Uruguay	Argentina	Uruguay
Ampicilina	14.570.100	1.799.089	14	17	71 (1)	80 (1)
Amoxicilina	44.613.450	3.289.899	23	12	55 (2)	79 (1)
Ampicilina + inhibidores de β-lactamasas	260.475	95.860	3	4	92 (1)	68 (1)
Amoxicilina + inhibidores de β-lactamasas	8.469.900	206.639	4	3	66 (1)	100 (1)
Eritromicina	4.805.440	21.513	2	6	89 (1)	97 (1)
Claritromicina	2.261.150	240.297	1	3	100 (1)	91 (1)
Roxitromicina	792.880	1.418	5	1	74 (1)	100 (1)
Azitromicina	2.162.019	108.536	10	4	69 (2)	63 (1)
Ciprofloxacino	3.193.950	22.315	11	7	64 (2)	72 (2)
Norfloxacino	6.736.800	15.995	10	4	71 (2)	79 (1)

países, y el porcentaje —sobre el total consumido— correspondiente a la marca o las marcas más vendidas.

Como puede observarse, se encontró que existe en general un alto número de marcas registradas en ambos países, aunque considerablemente mayor en la Argentina, en particular en el caso de la amoxicilina, los nuevos azálides y las fluoroquinolonas. En los dos países, el mayor volumen (más de 60%) de cada antibiótico es vendido por uno o dos laboratorios farmacéuticos, independientemente de la variedad de marcas existentes.

En el Cuadro 2 se detallan las DDD consumidas por cada 1.000 habitantes por día en los países estudiados.

Resultó evidente la preferencia por utilizar amoxicilina en lugar de ampicilina, en razón de la comodidad posológica (posibilidad de ingerirla con las comidas, menor número de dosis).

El consumo de ampicilinas y amoxicilinas simples en relación con sus respectivas combinaciones con inhibidores de β-lactamasas fue muy diferente en ambos países: mientras que en la Argentina la relación fue de 6:1 (4,07 DDD por 1.000 habitantes por día de ampicilina más amoxicilina y 0,67 de ampicilina con inhibidores más amoxicilina

con inhibidores), en Uruguay dicha relación fue de 15,7: 1 (3,62 y 0,23, respectivamente).

En el Uruguay se vio una notoria diferencia en el uso de macrólidos/azálides. El consumo de eritromicina y roxitromicina fue escaso en términos de DDD; la azitromicina superó en forma leve a la claritromicina. En la Argentina, si bien se continúa utilizando la eritromicina, se vio una clara tendencia hacia el uso de los nuevos fármacos del grupo. No hubo diferencias importantes entre estos, aunque predominó la utilización de azitromicina por sobre la claritromicina y la roxitromicina.

**CUADRO 2. Dosis diarias definidas por cada 1.000 habitantes por día consumidas en Argentina y Uruguay, 1997**

Antibiótico	Argentina	Uruguay
Ampicilina	0,57	0,78
Amoxicilina	3,50	2,84
Ampicilina + inhibidores de β-lactamasas	0,01	0,05
Amoxicilina + inhibidores de β-lactamasas	0,66	0,18
Eritromicina	0,19	0,009
Claritromicina	0,35	0,41
Roxitromicina	0,21	0,004
Azitromicina	0,56	0,31
Ciprofloxacino	0,25	0,02
Norfloxacino	0,66	0,02

## DISCUSIÓN

Existen diferentes tipos de estudios de utilización de medicamentos (1). Uno de ellos es el estudio de consumo, que procura conocer el volumen de determinado medicamento vendido en determinado lugar y tiempo. Estas investigaciones son fundamentalmente descriptivas, pero a partir de ellas se pueden extraer conclusiones válidas. Este conocimiento cobra mayor importancia si puede transformarse en una herramienta para evaluar estrategias que busquen, mediante acciones específicas, modificar la realidad. El presente trabajo se ubica dentro de este tipo de estudios de utilización.

Como fue señalado, la comparación del consumo mediante la medición de las dosis diarias definidas es un instrumento que evita, en gran medida, los sesgos que pueden surgir del análisis de datos expresados, por ejemplo, en unidades (cajas de medicamentos, ampollas), en gramos o en dinero. Por ejemplo, en la Argentina se consumieron 2.261.150 gramos de claritromicina y 2.162.019 gramos de azitromicina. Un análisis simple podría sugerir que estas cifras son comparables. Sin embargo, se estaría soslayando la diferencia en las dosis diarias habitualmente utilizadas para ambos antibióticos. De hecho, las DDD de azitromicina consumidas fueron más que las de claritromicina (0,56 y 0,35, respectivamente), pese a que hubo un consumo absoluto algo menor en términos de gramos anuales. Errores similares de interpretación ocurrirían si no se tuviera en cuenta la población total del país o los países en cuestión.

El consumo de antibióticos fue considerablemente mayor en la Argentina que en el Uruguay, según surge de la comparación de las dosis diarias definidas vendidas en ambos países. Si bien no existieron grandes diferencias en el uso de medicamentos más antiguos, como la ampicilina y la amoxicilina, en la Argentina se registró un consumo de los nuevos macrólidos y azálidos en su conjunto superior a 35% (1,12 y 0,72 DDD en Argentina y Uruguay, respectivamente, por 1.000 habitantes

por día), y una notoria diferencia en el uso de fluoroquinolonas—ciprofloxacino más norfloxacino (0,91 y 0,04 DDD por 1.000 habitantes por día) en la Argentina y el Uruguay, respectivamente.

Del mismo modo, fue llamativa la diferencia en la relación del uso de ampicilinas o amoxicilinas combinadas con inhibidores de  $\beta$ -lactamasas entre uno y otro país: por cada 100 tratamientos diarios con los fármacos en su presentación simple, se utilizaron cerca de 7 tratamientos combinados con inhibidores de  $\beta$ -lactamasas en el Uruguay, y cerca de 16 tratamientos de ese tipo en la Argentina.

Existe en ambos países un alto número de marcas de los diferentes antibióticos. Esto plantea la necesidad de contar con controles de eficacia estrictos de todos los productos por parte de los organismos oficiales regulatorios.

El presente estudio no tiene como objetivo el análisis de los costos, puesto que resulta difícil establecer la comparación entre diferentes países, debido a la variedad de marcas, presentaciones, precios, estabilidad de los mismos en el tiempo y factores socioeconómicos, como por ejemplo, el impacto de un tratamiento antibiótico completo en el salario mensual medio de las personas o grupo familiar.

A pesar de que este tipo de estudio no puede —ni tiene como objetivo— explicar las diferencias de consumo entre los países, es muy poco probable que ellas se deban a una variación en la incidencia de las enfermedades que requieren tratamiento antibiótico. Por lo tanto, es muy posible que otros factores, como la automedicación y los diferentes modos de penetración en la decisión médica de la información proveniente de la industria farmacéutica desempeñen un papel de importancia significativa en este sentido. La automedicación es un hecho cotidiano en nuestros países (7), favorecida por una legislación referente a la venta bajo receta de los antibióticos que no suele ser respetada en la práctica. Esta situación es culturalmente considerada adecuada, en particular en el manejo de los cuadros febriles asociados a síntomas respiratorios, que en su gran mayoría son de origen viral (8).

La formación médica es sumamente variable, no solo entre los distintos países, sino también entre profesionales de una misma institución. Es aquí donde consideramos que reside en gran medida el problema del uso inapropiado de antibióticos. La formación de los profesionales y su actualización médica continua deberían, entre otras cosas, estar destinadas a generar una utilización correcta y eficiente de los recursos diagnósticos y terapéuticos. Esta formación continua es, en mayor o menor medida, influenciada por la propaganda médica que, originada en los laboratorios, suele favorecer un incremento potencial de las ventas de determinado producto por encima de los aspectos educativos señalados.

Medir la calidad del uso de antibióticos no es una tarea sencilla, y no existen en realidad definiciones acerca de cuál es la calidad aceptable en su prescripción, pese a que múltiples trabajos sugieren que en alrededor de 50% de los casos su uso es inapropiado (9). Otro tipo de estudio de utilización de antibióticos, como los de prescripción-indicación y los de indicación-prescripción de los fármacos según las distintas enfermedades para los que son utilizados, podrá aportar más elementos para elaborar estrategias destinadas a mejorar la prescripción —y por lo tanto el consumo— de antibióticos entre la población. Los fármacos evaluados en el presente estudio tienen una indicación prioritaria en el tratamiento de pacientes ambulatorios. Resulta imprescindible racionalizar los tratamientos en dicho contexto, no solo desde un punto de vista económico, sino también como herramienta para disminuir la emergencia y diseminación de organismos resistentes en la comunidad (10).

Finalmente, la ampliación de este trabajo al resto de los países integrantes de la Comisión de Antimicrobianos de la Asociación Panamericana de Infectología será un aporte valioso para establecer nuevas comparaciones y buscar, en conjunto, una estrategia en común.

## REFERENCIAS

1. Laporte JR, Tognoni G. *Principios de Epidemiología del Medicamento*. 2da. ed. Barcelona: Editorial Masson-Salvat; 1993: 2-23.
2. International Marketing Service (IMS); enero de 1998.
3. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHO-Oslo). *Guidelines for DDD*. 2nd. Edition. Oslo: Marit Ronning and Solveig Sakshaug, 1993: 9-23.
4. Goldaracena Tanco M, Aza Pascual-Salcedo M, Barcena Caamaño M, Fustero Fernández MV. Consumo extrahospitalario de agentes antiinfecciosos en dosis diarias definidas por mil habitantes por día. *Aten Primaria* 1996; 18:357-361.
5. Millet Medina FJ, Gracia Aguirre S, Madrideo Mora R, Sole López J. Consumo de antibióticos (1993-1996) en atención primaria en un área de salud con alta tasa de resistencia bacteriana. *Aten Primaria* 1998; 21: 451-457.
6. Henricson K, Melander E, Molstad S, Ranstam J, Hanson BS, Melander A, et al. Intra-urban variation of antibiotic utilization in children: influence of socio-economic factors. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 653-657.
7. Drug Utilization Research Group, Latin America. Multicenter study on self-medication and self-prescription in six Latin American countries. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61:488-493.
8. Benguigui Y. Infecciones respiratorias agudas como problema de salud pública en la región de las Américas. En: Meneghelli J, ed. *Diálogos en Pediatría XIV*. Santiago de Chile: Mediterráneo; 1997: 133-162.
9. Burke JP, Pestotnik SL. The Quality of Antibiotic Use and the Quality of Measuring it. *Curr Op Infect Dis* 1997;10:289-291.
10. McGowan JE, Tenover FC. Control of antimicrobial resistance in the health care system. *Inf Dis Clin of North Am* 1997; 11: 297-311.

# CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS EN EL HOSPITAL: COSTOS Y CONSECUENCIAS DEL USO Y ABUSO

*Raymundo Rodríguez Sandoval<sup>1</sup>*

---

*Se analiza el aumento del consumo de antibióticos y la resistencia antimicrobiana como problema de salud pública y sus repercusiones económicas en la atención hospitalaria.*

*La Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Español de México instaló en 1992 un seguimiento estricto de todos los enfermos hospitalizados para evaluar la incidencia de infección nosocomial, la epidemiología hospitalaria, el consumo de antimicrobianos, el análisis y calificación de los esquemas de antibióticos que fueron erróneamente prescritos y el costo ocasionado por el mal uso y abuso.*

*Entre los pacientes ingresados en el Hospital Español de México durante los años 1992–1997 el porcentaje de enfermos por período anual que recibió tratamiento antibiótico varió entre 52% y 77%; entre 64% y 76% de los pacientes recibieron antibióticos profilácticos por razones perioperatorias. Alrededor de 30% de las veces los antibióticos se prescribieron para tratar algún proceso infeccioso comunitario o nosocomial. Asimismo, el uso incorrecto de antibióticos en los esquemas profilácticos fue debido principalmente a una mala selección del antibiótico (47% a 82%) y a errores asociados con el tiempo de administración (9% al 36%).*

*Durante el mismo período se observó un aumento alarmante del consumo de cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas, carbapenemes, fluconazol y vancomicina. Se ha mostrado que el cambio en el uso de antibióticos fue paralelo al cambio de la microbiología hospitalaria y al aumento de resistencia bacteriana. Se observó un incremento de las infecciones producidas por *P. aeruginosa*, bacilos gramnegativos no fermentadores (principalmente *Acinetobacter spp.* y *Citrobacter spp.*) y *Candida spp.*, paralelo al aumento alarmante del número de infecciones por *Enterococcus spp.**

*Los datos sobre la compra de antibióticos durante 1998 indican que el ciprofloxacino y dos cefalosporinas de tercera generación son los fármacos que generan mayores gastos. Cerca de 30% del consumo de antibióticos en el hospital es incorrecto y puede evitarse por medio de políticas restrictivas.*

---

<sup>1</sup> Médico internista e infectólogo, Jefe de la Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Español de México.

## INTRODUCCIÓN

Se aceptan dos problemas principales relacionados con el consumo de antibióticos: la resistencia bacteriana progresiva, hasta el momento imparable, y los costos crecientes, a menudo innecesarios, generados por el abuso de estos fármacos.

El conocimiento de la capacidad de resistencia de las bacterias no es nuevo. Por lo menos desde hace 25 años comenzaron a aparecer cepas, en principio resistentes a un solo antibiótico. Desde hace poco más de una década, no es extraordinario aislar gérmenes resistentes a 10 o más fármacos antimicrobianos (1).

El abuso en el consumo de antibióticos tiene tres variantes interdependientes. Por un lado, los pacientes esperan recibir antibióticos ante cualquier proceso infeccioso banal —y no pocas veces ante cualquier proceso febril. Por otra parte, los médicos tienen temor a la amenaza de una infección descontrolada y la sensación falsa de seguridad que brindan los antibióticos los llevan a recetar estos medicamentos sin antes haber realizado un diagnóstico completo y preciso. A lo anterior, cabe añadir que en muchos países, particularmente aquellos en desarrollo, no existen restricciones para la adquisición de antibióticos sin presentar receta médica. En México, es posible conseguir quinolonas, cefalosporinas de segunda o tercera generación, carbapenem y monobactam, sin tener que presentar la receta del médico responsable. En consecuencia parece urgente crear y aplicar una legislación restrictiva nacional e internacional.

Con relación al uso hospitalario de antibióticos cabe preguntarse: ¿por qué es necesario restringir el uso hospitalario de antimicrobianos? Sabemos que en cerca de 40% de las ocasiones los antibióticos no son utilizados para consumo humano, y que más de 80% de estos compuestos son prescritos fuera del entorno hospitalario, particularmente para infecciones respiratorias, en su mayoría de origen viral (1, 2). ¿Por qué empezar a controlar ahora si sabemos que será imposible volver a la sensibilidad bacteriana que existía hace 20 ó

30 años? Las respuestas son simples. Además de las restricciones en la utilización de los antibióticos para fines veterinarios o agropecuarios, que se tratan en otra sección de esta publicación, es imperativo frenar el abuso que de los antibióticos se hace en la medicina actual con el fin de: 1) evitar la dispersión de la resistencia bacteriana antes que nuestros enfermos fallezcan por infecciones imposibles de tratar (3, 4) y 2) detener el aumento de los costos de hospitalización antes de que sean tan elevados que impidan la atención altamente sofisticada y tecnificada de la medicina moderna. Otra razón de peso para realizar un análisis de los costos de la administración de antibióticos en el hospital y el beneficio de una política restrictiva es la innegable facilidad del control, de lo más pequeño a lo más grande. Es decir, será más fácil controlar a 100 ó 200 médicos que laboran en una institución pública o privada, que esperar acuerdos por consenso internacional, o normativas nacionales obligatorias que podrían llegar demasiado tarde (4, 5).

## LA RESISTENCIA BACTERIANA UN PROBLEMA MUNDIAL

Este tema se trata con mayor amplitud en otras secciones de esta obra. Sin embargo, hemos creído conveniente hacer una breve revisión para comprender mejor el análisis final en este capítulo. Como se mencionó al inicio, desde hace varias décadas conocemos la capacidad de las bacterias de tornarse resistentes a los antibióticos (1, 5, 6), pero no hace más de siete u ocho años que esto se considera un problema de salud pública mundial. A lo largo de muchos años, la generación de resistencia ha sido gradual y parece inexplicable que la comunidad médica no haya actuado antes. Desde principios del decenio de 1980, se conoce la evolución de la resistencia de *Staphylococcus aureus* a la meticilina, con la notable excepción de Holanda (6, 7). Durante los años 1990 se han publicado informes múltiples sobre graves problemas infecciosos ocasionados por cepas re-

sistentes de *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella typhi* y *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilinas y cefalosporinas. Se ha informado de epidemias hospitalarias por *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp. y otros bacilos gramnegativos no fermentadores multiresistentes. Asimismo es cada vez más alarmante el surgimiento y dispersión de cepas de *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina (8-14).

Una razón que explicaría la poca preocupación de la comunidad médica con respecto a la resistencia bacteriana es el hecho de que la industria farmacéutica había encontrado nuevas opciones terapéuticas con los nuevos antibióticos elaborados a partir de la década de 1980. ¿Por qué habría de preocupar la resistencia bacteriana si había otros científicos encargados de desarrollar nuevos fármacos más potentes y de mayor espectro? Sin duda, el potencial de la industria farmacéutica y el desarrollo de nuevos productos antibióticos ha sido, y seguirá siendo, sobrepasado por la capacidad de defensa de las bacterias. Justo hoy, cuando comienza a disponerse de nuevas quinolonas en mercados como el mexicano, diversos autores ya han informado de importantes patrones de resistencia, en distintas especies de bacilos gramnegativos (10, 12, 13). Durante 1998, en el Hospital Español de México se realizó un estudio de sensibilidad —por técnica de difusión en disco— con dos nuevas quinolonas (levofloxacina y trovafloxacina). Encontramos porcentajes de resistencia mayores de 40% para *E. coli*; 42% para *P. aeruginosa*; 20% para *S. aureus* y 22% para *Enterococcus* spp. (Datos no publicados).

La falta de preocupación por implantar y mantener medidas de higiene estrictas, sobre todo en los hospitales de países con pocos recursos económicos, ha obligado a utilizar antibióticos cada vez más potentes y costosos. Por otro lado, no solo los antibióticos, sino también los metales pesados, desinfectantes y antisépticos han ejercido una presión selectiva en las bacterias del ámbito hospitalario.

Si se pretende disminuir el uso de antibióticos y, por consecuencia, detener o retrasar la

aparición de resistencia y abatir costos, la piedra angular está dada por la educación de la comunidad médica y la información a los enfermos. De gran importancia es la educación de los padres de los pacientes pediátricos, quienes frecuentemente demandan la administración de un antibiótico "para evitar males mayores" (15-17).

Si se considera que en más de 75% de los casos la prescripción de antibióticos es discutible (1, 2, 15, 16) y que el aumento irracional del uso en quinolonas y cefalosporinas ha tenido grandes repercusiones en la dispersión de la resistencia bacteriana y en los costos de la atención hospitalaria, es posible que la respuesta se encuentre en la formación académica deficiente sobre patología infecciosa impartida a los médicos no especialistas. Debido a una preocupación por el hábito de estudio de los médicos especialistas y residentes del Hospital Español de México y ante la evidencia que el consumo de antimicrobianos era excesivo, en 1994 se realizó una encuesta anónima, con el fin de valorar la posible introducción de un sistema de restricción del uso de antibióticos (Cuadro 1).

Como puede observarse en el cuadro 1, se completaron 345 encuestas entre los médicos residentes y los especialistas adscritos. Entre el grupo de residentes, la mayoría considera suficiente la información adquirida en las aulas y menos de 20% estudia en revistas y libros especializados. Aunque más de la mitad de los médicos adscritos señalaron que obtenían información de revistas especializadas, 100% aceptó que muchas de sus prescripciones se fundamentan en la información gratuita que ofrece la industria farmacéutica. La gran mayoría de los residentes consideraron que sería útil instaurar un sistema de vigilancia y control del uso de antimicrobianos, pero cerca de la mitad de los especialistas lo creen innecesario. Más de 30% consideran que no necesitan de un "policía o tutor" que interfiera en su práctica médica. Cabe mencionar que mucha de la información que ofrece la industria farmacéutica es tendenciosa y en ocasiones errónea.

**CUADRO 1. Características del hábito de estudio de los médicos residentes y adscritos del Hospital Español de la Ciudad de México. Encuesta realizada en 1994**

	Médicos residentes		Médicos especialistas	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
Número de encuestas completadas	175	50,7	170	49,27
Hábito de estudio				
Sesiones hospitalarias	160	91,4	90	52,9
Enseñanza tutelar o comunicación personal	145	82,8	35	20,5
Revistas especializadas	32	18,3	95	55,8
Libros especializados	22	12,6	34	20,0
Información de la industria farmacéutica	170	97,1	170	100,0
Sí, de acuerdo con un sistema de control de antibióticos	140	80,0	90	52,9

Recientemente se publicó una revisión microbiológica patrocinada, tendiente a introducir una nueva quinolona (18). En ese artículo se informa, entre muchos otros errores, un porcentaje de sensibilidad de *P. aeruginosa* de 60% para vancomicina, 76% para eritromicina, 68% para clindamicina y 100% para ampicilina. ¿Es en este tipo de publicaciones donde la mayoría de nuestros médicos obtienen la información necesaria para prescribir antibióticos? Cualquier esfuerzo de los gobiernos, ministerios de sanidad y especialistas en microbiología y enfermedades infecciosas serán insuficientes si se carece de la formación mínima y de un compromiso efectivo por parte de la industria farmacéutica.

## USO Y ABUSO DE LOS ANTIBIÓTICOS EN EL HOSPITAL

Para analizar mejor el consumo de antibióticos y los costos derivados de su uso en el Hospital Español de México, es preciso describir el entorno hospitalario. Este es una institución universitaria de tercer nivel con 600 camas útiles. Se atiende a dos poblaciones de enfermos: pacientes privados y socios acogidos por la Sociedad de Beneficencia Española de México. Para estos últimos, la atención médica y los gastos de hospitalización, cirugía y medicamentos son gratuitos, por lo que los costos de atención hospitalaria repercuten directamente en la economía del hospital. Dadas las características especiales de este

hospital, las conclusiones que puedan obtenerse del análisis de la utilización de antibióticos y de los costos generados no pueden hacerse extensivos a otros centros hospitalarios públicos o privados.

Desde 1992 la Unidad de Enfermedades Infecciosas lleva a cabo un seguimiento estricto de todos los enfermos hospitalizados. Al momento de dar de alta al enfermo, se revisa cada uno de los expedientes, y los datos obtenidos son ingresados en una base de datos que posteriormente se analiza con un programa computarizado de diseño propio. La base de datos captura múltiples variables, entre las que se destacan la incidencia de infección nosocomial, la epidemiología hospitalaria, el consumo de antimicrobianos, el análisis y calificación de los esquemas de antibióticos que fueron erróneamente prescritos y los costos ocasionados por el mal uso o abuso.

El Cuadro 2 muestra el número de pacientes ingresados cada año durante este período de seis años, y el número y porcentaje de enfermos que recibieron algún antibiótico. Como puede observarse, en cada período anual el porcentaje de enfermos bajo profilaxis o tratamiento antibiótico es significativo y varía de 52% a más de 77%. Con toda seguridad, ningún otro grupo de fármacos se prescribe en un número mayor de enfermos.

La distribución de los esquemas antibióticos que se presenta en el Cuadro 3, demuestra que un gran número de enfermos recibieron antibióticos por razones profilácticas, en su mayoría perioperatorias, además, alrede-

**CUADRO 2. Total de pacientes ingresados y porcentaje de enfermos que recibieron antibióticos, por año, Hospital Español de México, 1992 a 1997**

	1992	1993	1994	1995	1996	1997
Total de enfermos	16.355	14.073	12.131	13.747	13.102	14.095
Enfermos que recibieron antibióticos	9.299	7.367	6.332	10.587	9.189	9.989
Porcentaje	56,85	52,34	52,19	77,01	70,13	70,89

**CUADRO 3. Distribución de las prescripciones de antibióticos, según tipo de uso, por año, 1992 a 1997**

Tipo de uso	1992	1993	1994	1995	1996	1997
Número de prescripciones	11.292	8.157	6.659	11.523	11.324	9.645
Porcentaje de uso en esquemas profilácticos	68,2	76,2	54,8	66,4	65,1	64,2
Porcentaje de uso en esquemas terapéuticos	30,2	30,9	42,4	30,1	32,2	33,2
Porcentaje de esquema indeterminado	1,46	1,8	2,6	3,4	2,7	2,6

dor de 30% de las veces, los antibióticos se prescriben para tratar algún proceso infeccioso comunitario o nosocomial. Cabe mencionar que en un número no despreciable de ocasiones los enfermos recibieron antibiótico sin justificación profiláctica o terapéutica.

Una vez se capturan los resultados en la base de datos, los médicos de la Unidad de Enfermedades Infecciosas realizan el análisis de la utilización de antibióticos y califican la administración del medicamento como correcta o incorrecta; en este último caso, se precisan los motivos. Se califica como espectro incorrecto al antibiótico que, empleado en forma empírica, no es activo frente al germen o gérmenes del caso; se clasifica como dosis incorrecta aquella que es mayor o menor que la recomendada para la edad, peso o condiciones metabólicas del paciente; como intervalo o tiempo, cuando el antibiótico es administrado en períodos más largos o más cortos que los recomendados, o en el caso de la profilaxis quirúrgica, cuando se administran más de las tres dosis aceptadas como útiles o cuando se administra tras la cirugía. La toxicidad se designa como incorrecta cuando ha sido innecesaria, y el costo, cuando existía una opción terapéutica o profiláctica aceptable y más barata.

Los esquemas terapéuticos también son calificados como incorrectos cuando el médico, al disponer de los resultados del antibiograma y teniendo una opción de menor espectro o costo mas bajo, no cambia de fármaco. En al-

gunas ocasiones se dan varios errores en la misma selección o administración del antibiótico; estos casos son calificados como incorrectos por varios motivos (Cuadro 4).

Como puede observarse en los Cuadros 4 y 5, la proporción de ocasiones en que la selección o administración del fármaco ha sido calificada como incorrecta es significativa. Esto repercute directamente en la presión selectiva sobre las bacterias hospitalarias y en los costos de la atención, estos últimos como consecuencia del consumo de antibióticos de generación más reciente y de mayor precio.

Cabe mencionar aquí que en 1993 se inició una campaña encaminada a unificar criterios de selección de antibióticos profilácticos en cirugía, ya que no había consenso sobre este tema. Por ejemplo, encontramos que para un mismo tipo de cirugía, realizada por un mismo cirujano, se había usado hasta ocho esquemas diferentes de profilaxis preoperatoria.

En 1994 se publicó una guía que fue distribuida a todos los médicos especialistas en cirugía, residentes y estudiantes (19). A partir de 1995 se nota una franca disminución del consumo de antibióticos de amplio espectro y el mayor apego a los regímenes sugeridos; sin embargo, no se puede negar el temor de los equipos quirúrgicos a las complicaciones infecciosas tras la utilización de fármacos más antiguos o de espectro más reducido, lo cual llevó a la utilización de fármacos antimicrobianos por períodos más largos de lo indica-

**CUADRO 4. Porcentaje y motivos de uso incorrecto en esquemas profilácticos, según razón del uso incorrecto, Hospital Español de México, por año, 1992 a 1997**

Tipo de uso incorrecto	1992	1993	1994	1995	1996	1997
Uso incorrecto sobre el total de los esquemas profilácticos (%)	35,6	24,1	20,1	21,6	19,4	16,1
Razón del uso incorrecto:						
Espectro	81,8	68,4	64,2	70,0	52,1	46,7
Dosis	0,3	0,45	1,32	2,2	2,1	3,2
Intervalo o tiempo	9,2	27,1	31,2	24,6	31,1	36,2
Toxicidad	2,9	2,5	2,2	0,9	0,7	0,7
Costo excesivo	0,1	0,2	0,2	1,2	1,7	3,1
Varios motivos	5,7	1,35	0,88	1,1	12,3	10,1

do, en ocasiones hasta siete días. Por esta razón, la proporción de errores asociados con el tiempo de administración se incrementaron de menos de 10% en 1992, hasta más de 36% en 1997. Esta situación es preocupante, pues no solo no se consiguió disminuir los costos, sino que se alargó el tiempo en que se ejerce presión antibiótica, en comparación con 1993.

En la actualidad, se iniciará una nueva campaña educativa para reducir el número de dosis administradas, y se intentará unificar criterios entre los miembros de los diferentes equipos quirúrgicos del mismo servicio, toda vez que se ha observado que la incidencia de infección de herida quirúrgica en cirugía limpia no cambió al utilizarse antibióticos de menor espectro (0,93% antes del cambio y 1,1% después).

Al analizar el uso incorrecto de los esquemas terapéuticos, llama la atención la reducción drástica de los errores derivados de no consultar los resultados del antibiograma, así

como la reducción significativa de los esquemas antibióticos con toxicidad innecesaria. Sin duda, el perfeccionamiento tecnológico del laboratorio de microbiología del hospital en los últimos años y de la enseñanza, sobre todo entre el grupo de médicos estudiantes y residentes, han tenido un impacto favorable.

Por otra parte, hay un porcentaje alto de prescripciones incorrectas derivadas del uso de antibióticos excesivamente caros, que ha aumentado de menos de 1% en 1992, a más de 15% en 1997. Si ya en la década de 1970 se había demostrado un uso irracional o inapropiado de antibióticos que oscilaba entre 38% y 66% (20, 21), es evidente que tras 25 años no ha habido grandes cambios.

En los Cuadros 6 y 7 se observa la evolución en el consumo de antibióticos en el Hospital Español de México. Se destaca la disminución en el uso de cefalosporinas de primera y segunda generación, de cotrimoxazol y de las quinolonas de primera generación. Asimismo,

**CUADRO 5. Porcentaje de uso incorrecto de antibióticos en esquemas terapéuticos, según razón del uso incorrecto, Hospital Español de México, 1992 a 1997**

Tipo de uso incorrecto	1992	1993	1994	1995	1996	1997
Incorrecciones sobre el total de los esquemas terapéuticos (%)	19,9	18,1	20,3	17,6	14,1	13,2
Motivos:						
Espectro	62,5	57,6	52,2	62,9	60,0	59,4
Dosis o tiempo	2,8	2,3	5,2	1,2	3,2	3,3
No se ajusta al antibiograma	9,8	3,3	1,4	1,2	1,9	1,2
Toxicidad	10,7	17,7	29,1	22,2	19,4	19,6
Costo excesivo	—	1,4	7,1	7,4	12,1	15,5
Varios motivos	13,3	17,7	5,0	5,1	3,4	1,0

**CUADRO 6. Porcentaje del consumo total de antimicrobianos, por grupos de fármacos, por año, Hospital Español de México, 1992 a 1997**

	1992	1993	1994	1995	1996	1997
Cefalosporinas de primera generación	30,2	30,9	22,3	25,0	18,2	17,2
Penicilinas de amplio espectro	15,3	14,6	12,8	13,1	9,2	7,4
Cefalosporinas de tercera generación	11,3	10,9	12,0	13,3	16,0	17,2
Cotrimoxazol	7,6	6,4	6,8	6,1	5,0	3,7
Imidazoles	4,6	4,0	5,7	4,3	5,1	5,1
Aminoglucósidos	4,7	4,2	3,9	1,3	2,2	3,3
Quinolonas de segunda generación	3,2	4,0	6,2	6,3	7,6	9,4
Aminoglucósidos antipseudomonas	3,5	3,7	5,8	3,4	4,2	4,7
Cefalosporinas de segunda generación	3,8	3,8	3,3	1,6	2,2	1,7
Penicilinas naturales	3,9	3,3	2,4	1,2	0,9	0,9
Quinolonas de primera generación	2,3	2,7	2,6	1,8	1,1	1,0
Carbapenemes y monobactams	2,0	1,7	2,8	2,7	3,3	4,2
Penicilinas semisintéticas	1,7	1,5	1,6	1,7	2,1	2,2
Macrólidos	1,2	1,4	2,5	2,4	3,3	3,5
Antimicóticos	0,7	1,3	2,9	3,0	3,4	4,1
Antivirales	0,7	1,0	2,4	1,5	2,4	2,8
Cefalosporinas de tercera generación, antipseudomonas	0,7	0,9	2,0	3,1	4,5	5,1
Glucopéptidos	...	0,2	0,3	2,1	3,1	4,4
Otros	2,3	3,7	2,8	5,7	6,2	2,1

... Sin información.

**CUADRO 7. Porcentaje del consumo total de antimicrobianos, por fármaco, Hospital Español de México, 1992 a 1997**

Fármaco	1992	1993	1994	1995	1996	1997
Cefalotina	39,8	41,4	32,6	35,1	28,1	17,2
Ampicilina	15,4	13,0	9,9	9,3	7,1	4,7
Cefotaxima/ceftriaxona	13,5	12,3	14,6	16,2	18,1	19,9
Ciprofloxacino/ofloxacino	3,8	4,4	7,8	7,3	11,0	12,4
Cefuroxima	4,2	4,1	4,4	2,1	1,4	1,6
Gentamicina/tobra	4,3	4,0	3,2	4,1	3,2	4,0
Cotrimoxazol	3,5	2,9	3,3	0,9	1,2	1,1
Penicilina sódica	3,3	3,2	2,2	0,2	0,4	0,3
Norfloxacino	3,0	2,8	2,7	2,1	1,1	1,3
Amoxicilina/clav.	0,4	2,9	5,9	5,2	6,0	6,9
Dicloxacilina	1,8	1,6	1,8	2,2	3,1	3,0
Metronidazol	1,8	1,4	2,0	2,0	2,2	2,4
Amicacina	0,9	1,0	2,0	1,5	2,2	2,9
Ceftazidima/ceftiozima	0,6	0,7	1,9	2,0	4,0	4,7
Clindamicina	0,4	1,3	1,4	1,4	1,3	1,2
Eritromicina/claritromicina	0,5	0,7	1,4	1,2	2,6	2,5
Cloranfenicol	0,7	0,4	0,4	0,2	0,4	0,3
Vancomicina	0,2	0,5	0,6	2,2	2,0	4,1
Fluconazol	0,2	0,3	0,7	0,8	1,3	3,7
Imipenem/meropenem	0,2	0,2	0,4	0,6	1,1	2,0
Ampicilina/sulbactam	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	0,3
Rifampicina	0,1	0,9	0,2	0,1	0,1	0,1
Tetraciclinas	0,4	0,1	0,1	0,5	0,1	0,1
Pipera/tazobactam	0,1	0,1	0,1	0,6	1,0	2,2
Ticar/clavulanato	0,0	0,0	0,1	0,2	0,6	0,0
Aztreonam	0,0	0,0	0,0	0,3	0,6	1,2
Amfotericina	0,0	0,0	0,0	0,1	0,5	1,0

se observa una disminución drástica del consumo de penicilinas naturales. Por otra parte, durante este período el uso de cefalosporinas de tercera generación, antipseudomonas, fluorquinolonas (en especial ciprofloxacino), carbapenemes, antimicóticos orales del tipo de fluconazol y glucopéptidos (en su mayoría vancomicina) ha aumentado en forma alarmante. El Cuadro 7 muestra un mayor aumento en el consumo de ciprofloxacino, ceftazidima, vancomicina, fluconazol y amfotericina como fármacos individuales. Ya hace varios años Castle y colaboradores habían observado que entre 1977 y 1992, los únicos antibióticos que no habían registrado aumento en su consumo eran la penicilina, las tetraciclinas y el cloranfenicol (22).

En múltiples publicaciones se ha demostrado que el cambio en el uso de antibióticos es paralelo al cambio de la microbiología hospitalaria y al aumento de la resistencia bacteriana (23–26). En el Cuadro 8 se observa un notable incremento de las infecciones producidas por *P. aeruginosa*, otros bacilos gramnegativos no fermentadores (principalmente *Acinetobacter* spp. y *Citrobacter* spp.) y *Candida* spp. También ha aumentado de manera alarmante el número de infecciones producidas por *Enterococcus* spp. Por consiguiente, cabe preguntarse si la emergencia de cepas multi-resistentes obligó a prescribir fármacos de

más amplio espectro y antimicóticos o si fue el abuso de estos antibióticos lo que generó la aparición de bacterias resistentes. Diversos autores han correlacionado el aumento del consumo de ciprofloxacino y de cefalosporinas de tercera generación con un mayor número de infecciones por cepas de *Pseudomonas* spp. resistentes y, particularmente, de *Enterococcus* spp. (11, 24, 27). Los resultados de nuestros estudios coinciden con estas observaciones.

Aunque escapa el alcance de este trabajo, es conveniente mencionar que, a pesar del creciente número de infecciones por *Enterococcus* spp., aún no se ha aislado cepas resistentes a vancomicina, pero, indudablemente estas aparecerán en los próximos años, si no antes.

En los Estados Unidos de América, se ha calculado que el costo directo del consumo de antibióticos más el costo oculto de su uso inadecuado y sus complicaciones está entre \$100 millones y \$30.000 millones (28). En el Cuadro 9 se muestran los datos correspondientes a los gastos mensuales por consumo de antibióticos en el Hospital Español de México en 1998. Como puede observarse, los costos mensuales por compra de antibióticos exceden de \$103.000; asimismo, se gastan casi \$30.000 en antibióticos prescritos de manera incorrecta.

Como muestra el cuadro, los tres antibióticos que generan los mayores gastos son ciprofloxacino y dos cefalosporinas de terce-

**CUADRO 8. Agentes infecciosos aislados de casos de infecciones nosocomiales como porcentaje del total de episodios de infección, Hospital Español de México, 1992 a 1997**

	1992	1993	1994	1995	1996	1997
<i>E. coli</i>	26,1	22,2	17,6	7,1	8,4	8,2
<i>Klebsiella</i> spp.	15,4	9,9	8,2	6,6	5,6	5,8
<i>P. aeruginosa</i>	12,4	8,7	13,4	19,7	16,6	17,6
<i>Candida</i> spp.	9,4	13,1	11,1	19,7	18,9	16,9
ECN ( <i>S. epidermidis</i> )	5,8	10,4	11,6	4,4	3,7	4,6
<i>S. aureus</i>	9,2	5,6	6,5	3,3	4,1	4,2
<i>Enterobacter</i> spp.	5,7	7,6	10,5	4,9	5,6	5,5
<i>Streptococcus</i> spp.	5,6	4,2	1,2	6,6	4,7	4,8
<i>Proteus</i> spp.	4,1	4,7	1,2	1,6	2,2	1,8
<i>Enterococcus</i> spp.	3,1	2,6	1,2	18,0	18,7	19,1
<i>Serratia</i> spp.	0,4	2,4	11,1	1,1	2,4	3,4
BGN no fermentadores	1,3	2,4	1,2	1,2	3,9	3,1
<i>Streptococcus</i> grupo <i>viridans</i>	1,7	2,9	1,2	1,4	1,9	1,1
<i>Clostridium</i> spp.	–	–	–	–	–	–
<i>C. difficile</i>	–	–	–	–	–	–
<i>Bacteroides</i> spp.	0,2	1,5	2,3	1,6	2,4	2,2

**CUADRO 9. Gastos hospitalarios por compra de antibióticos, según fármaco, Hospital Español de México, 1998, costo en US\$**

Antibiótico	Número de dosis mensuales*	Gasto mensual* (US\$)	Porcentaje de prescripciones incorrectas	Costo de la prescripción incorrecta
Ciprofloxacino	1.100	17.530	33,5	6.223
Ceftriaxona	700	13.020	22,6	2.942
Cefotaxime	600	11.204	18,6	2.084
Vancomicina	250	8.547	19,8	1.692
Fluconazol	200	7.437	66,8	4.992
Cefalotina	1.700	6.889	22,5	1.550
Amicacina	395	6.382	55,8	3.551
Gentamicina/tobra	495	5.575	22,0	1.226
Eritromicina	200	5.136	7,3	374
Piperacilina/tazobactam	100	3.914	12,1	474
Ceftazidima	400	3.621	36,9	1.336
Metronidazol	700	2.520	33,9	854
Clindamicina	400	2.440	16,8	410
Imipenem	100	2.210	9,5	210
Ampicilina	575	1.575	16,8	264
Ofloxacino	120	1.376	45,8	630
Ampicilina/Sulbactam	120	1.218	14,6	178
Amfotericina	20	954	3,5	33
Aciclovir	50	724	8,4	60
Claritromicina	50	677	10,6	72
Aztreonam	20	490	2,5	12
Cefaloridina	76	124	12,9	15
Penicilina G	50	40	2,2	1
<b>Total</b>		<b>103.603</b>		<b>29.376</b>

\*Las cifras de dosis mensuales y gastos correspondientes se obtuvieron por cortesía del Departamento de Farmacia.

ra generación. Estos tres fármacos representan un porcentaje muy alto del total de los antimicrobianos prescritos (véase el Cuadro 7). El análisis de los esquemas antibióticos que fueron incorrectamente prescritos señaló, por ejemplo, que 33,5% de las dosis de ciprofloxacino son incorrectas. Existe un franco abuso de ese medicamento en relación con afecciones diarreicas adquiridas en la comunidad, un alto porcentaje de las cuales son autolimitadas y no requieren más que medidas dietéticas y corrección del estado hidroelectrolítico del enfermo. Es frecuente encontrar también esta quinolona en prescripciones para el tratamiento de infecciones comunitarias de las vías respiratorias superiores.

Con respecto a las cefalosporinas de tercera generación existen dos motivos principales de abuso: su uso como profiláctico en cirugía y el tratamiento de sepsis o bacteriemias por enterobacterias sensibles a cefalosporinas más antiguas o a penicilinas de amplio espectro.

Aunque el costo unitario de la cefalotina es menor, el número de dosis mensuales sobrepasa notablemente al del resto de los antibióticos. La administración incorrecta se debe casi en su totalidad a la prolongación innecesaria de la profilaxis operatoria. Llama la atención que dos tercios de las prescripciones de fluconazol sean incorrectas. Es frecuente observar tratamientos de enfermos cuyo cultivo de esputo fue positivo a *Candida albicans*, sin que el laboratorio haya descartado las muestras contaminadas por saliva o de enfermos en quienes se observó levadura en el sedimento urinario. Los errores más frecuentes en la utilización de ceftazidima y piperacilina/tazobactam se producen con el tratamiento de infecciones por bacilos gramnegativos (excepto *P. aeruginosa*) sensibles a fármacos de menor costo y espectro, o su utilización en dosis subóptimas. Es muy alta la proporción de uso incorrecto de la vancomicina, ya sea para tratar infecciones por *Staphylococcus* spp. sensi-

ble a meticilina o, peor aún, como profiláctico en cirugía —más frecuentemente cirugía ortopédica.

Como se mencionó antes, el Hospital Español de México tiene una población especial de enfermos que son socios de la Sociedad de Beneficencia Española. Para conocer el abuso de antibióticos en esta población y los gastos que ocasiona, se llevó a cabo un estudio de observación (29) durante el período del 1 de mayo al 30 de junio de 1997. Se analizaron las prescripciones de antibióticos en la sala de enfermos acogidos. De 305 enfermos ingresados, 177 recibieron antibióticos (58%). De estos últimos, 56 (31,6%) se dieron como tratamiento de infecciones comunitarias o nosocomiales y 119 (67,23%), como profilaxis. La distribución porcentual de fármacos administrados, por tipo, fue 35%, quinolonas, 35%, cefalosporinas de primera generación y 24%, cefalosporinas de tercera generación. Se cambiaron o agregaron antibióticos en 71 enfermos y, en su mayoría (43 enfermos), se optó por ciprofloxacino.

Siguiendo el mismo sistema de calificación descrito anteriormente, encontramos que 54% de los esquemas fueron correctos y 45%, incorrectos. El costo total de los antimicrobianos prescritos durante el período fue de \$62.814 y más de \$28.000 se destinaron a esquemas incorrectos. La administración de antibióticos innecesarios tuvo un costo de \$16.345.

La proyección anual, de acuerdo con los datos obtenidos, indicaría que el Hospital gasta más de \$98.000 al año en la administración de antibióticos innecesarios y más de \$168.000 al año en prescripciones incorrectas o, al menos, discutibles. Estos gastos se refieren únicamente al medicamento, sin tomar en cuenta los equipos necesarios para su administración (jeringas, bombas de infusión, soluciones) ni incluir el costo laboral.

Los datos totales del Hospital Español de México señalan que la institución gasta más de \$1.500.000 anuales en antibióticos y que más de \$350.000 son por uso incorrecto o innecesario. Aunque el total de los pacientes no depende de la Sociedad de Beneficencia Es-

pañola, estos costos deben ser cubiertos por compañías aseguradoras privadas o el propio enfermo o sus familiares.

Diversos autores han calculado que cerca de 30% del consumo hospitalario de antibióticos es incorrecto y puede evitarse por medio de políticas restrictivas (27, 29). Nuestros datos son similares y, por lo tanto, podríamos esperar un ahorro cercano a \$500,000 al año por este concepto.

Todos los datos y cifras analizadas en este trabajo no hacen sino demostrar, una vez más, que es urgente contar con políticas y sistemas de restricción del uso de antibióticos en el hospital. La amenaza de la resistencia bacteriana es constante y progresiva; además es necesario reducir los costos de la medicina actual (29–31).

En resumen, ¿es necesario reducir el consumo de antibióticos? Sí. ¿Cómo? Reduciendo el acceso. Ejemplos de la modificación de las prácticas de consumo de antibióticos para reducir los costos y la generación de cepas resistentes hay muchos en la bibliografía (32–43). Existe acuerdo entonces en reducir el uso de los antimicrobianos, pero ¿cuánto? ¿de qué antibióticos?

De ninguna manera se pretende aquí sugerir que los antibióticos más potentes o de espectro más amplio, que de hecho casi siempre son también los más caros, deban dejar de utilizarse; sin embargo, urge controlar el abuso que de ellos se hace. Sin duda, los antibióticos que deben restringirse, ya sea por su potencial impacto en la flora bacteriana de los pacientes del hospital o por su elevado precio, son: quinolonas de segunda, tercera y cuarta generación, cefalosporinas de tercera y cuarta generación con o sin acción antipseudomonas, carbapenemes, monobactames antimicóticos del tipo del fluconazol, rifampicina, vancomicina y teicoplanina; y quizá algunos macrólidos. El control debe realizarse por medio de personal especializado con expertos en enfermedades infecciosas, microbiología, control de infecciones, farmacia y, desde luego, las autoridades administrativas de cada hospital.

La comunidad médica aún está a tiempo de poner freno al uso irracional de estos fármacos. Las palabras de Norman Simmons en la conferencia Pan Europea sobre Resistencia Antimicrobiana efectuada en Dinamarca son reflejo fiel del sentir de muchos de nosotros, y un llamado de alerta para los demás: "Nos equivocamos, debemos reconocerlo y disculparnos. Los médicos tienen en sus manos el maravilloso don de los antibióticos, pero lo están destruyendo con el uso indiscriminado. No necesitamos de otro comité, sabemos qué hacer: únicamente deberíamos utilizarlos menos" (44).

### REFERENCIAS

1. Tenover FC, Hughes JM. The challenges of emerging infectious diseases. Development and spread of multiply-resistant bacterial pathogenesis. *JAMA* 1996;275 (4):300-334.
2. Levy SB. Multidrug resistance: A sign of times. *New Engl J Med* 1998; 338:1376-1378.
3. American Society for Microbiology. Task force on antimicrobial resistance. Report. Washington, DC: ASM;1994.
4. Harrison PF, Lindenberg J. Antimicrobial resistance: issues and options. Washington, DC: National Academy Press;1998.
5. O'Brien TF. The global epidemic nature of antimicrobial resistance and the need to management locally. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (Suppl 1):S2-8.
6. Ayliffe GAJ. The progressive intercontinental spread of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1997;24 (Suppl 1) S62-74.
7. Vanderbroucke-Grauls C. Management of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in the Netherlands. *Rev Med Microbiol* 1998;9:109-116.
8. Rowe B, Ward LR, Thelfall EJ. Multidrug resistance *Salmonella thyphi*: A world wide epidemic. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (Suppl 1) S106-109.
9. Hiramatsu K. Vancomycin resistance in *Staphylococci*. *Drug resistance updates* 1998;42:2089;1:135-150.
10. Flaherty JP, Weistein RA. Nosocomial infection caused by antibiotic-resistant organisms in the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:236-248.
11. Gold HS, Moellering RC. Antimicrobial drug resistance. *N Engl J Med* 1996;335: 1445-1453.
12. Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, et al. *Enterobacter bacteremia*: clinical features and emergence of antibiotic resistant drug therapy. *Ann Intern Med* 1991;115:585-590.
13. Richard P, Le Floch R, Chamoux C, et al. *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in a burn unit: role of antimicrobials on the emergence of multiply resistant strain. *J Infect Dis* 1994;170:377-383.
14. Struelens MJ, Carlier E, Maes N, et al. Nosocomial colonization and infection with multiresistant *Acinetobacter baumannii*: outbreak delineation us in DNA macrorestriction analysis and PCR fingerprint. *J Hosp Infect* 1993;25:15-32.
15. Schwartz B, Bell DM, Hughes JM. Preventing the emergence of antimicrobial resistance. *JAMA* 1997; 278:944-945.
16. Macflane J, Holmes W, Macflane R, et al. Influence of parents' expectations on antibiotic management of acute lower respiratory tract illness in general practice: questionnaire study. *BMJ* 1997; 315:1211-1214.
17. Bauchnner H. Parents' impact on antibiotic use. *APUA Newsletter* 1997;15:1-3.
18. Mena A, Reyes C, Terrés SA. Monitor bacteriológico. Comunicaciones científicas mexicanas; 1998:1-12.
19. Rodríguez Sandoval R. *Guía de la profilaxis antibiótica en cirugía*. Asociación Médica del Hospital Español; 1994.
20. Roberts AW, Visconti JA. The rational and irrational use of systemic antimicrobial drugs. *Am J Hosp Pharm* 1972; 29 (10):828-834.
21. Achong MR, Hauser BA, Krusky JL. Rational and irrational use of antibiotics in a Canadian teaching hospital. *Can Med Assoc J* 1977; 116 (3): 256-259.
22. Castle M, Wilfert CM, Cate TR, Osterhout S. Antibiotic use at Duke University Medical Center. *JAMA* 1977;237 (26):2819-2822.
23. McCaig LF, Hughes JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States *JAMA* 1995;273(3):214-219.
24. Rice LB, Eckstein EC, DeVente J, Shlaes DM. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. *Clin Infect Dis* 1996;23(1):118-124.
25. Rice LB, Shlaes DM. Vancomycin resistance in the enterococcus. Relevance in pediatrics. *Pediatr Clin North Am* 1995;42(3):601-618.
26. Miller GH, Sabatelli FJ, Hare RS, et al. The most frequent aminoglycosides resistance mechanisms—changes with time and geographic area: a reflection of aminoglycosides usage patterns? *Clin Infect Dis* 1997;24 (Suppl 1):S46-62.
27. Mc Gowan JE. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *J Infect Dis* 1983;5:1033-1048.
28. Endtz HP, Van der braak N, Van Belkum A, et al. Fecal carriage of vancomycin resistant enterococci in hospitalized patients and those living in the community in the Netherlands. *J Clin Microbiol* 1997;35:3026-3031.
29. Phelps CE. Bug/drug resistance. Sometimes less is more. *Med care* 1989;27 (2):194-203.
30. Perrusquía-Frías E, Donís Hernández J, Rodríguez Sandoval R. Uso de antimicrobianos en el tercer piso del Hospital Español. Presentado en XVIII Jornadas Residentes e Internos. Hospital Español de México, 1998.

31. Shlaes DM, Gerding DN, John JF Jr, et al. Society for healthcare epidemiology of America and infectious diseases of America joint committee on the prevention of antimicrobial resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18(4):275-291.
32. Schwartz B, Bell DM, Hughes JM. Preventing the emergence of antimicrobial resistance. A call for action by clinicians, public health officials and patients. *JAMA* 1997; 278:944-945.
33. McNulty C, Logan M, Donald IP, et al. Successful control of *Clostridium difficile* infection in an elderly care unit through use of a restrictive antibiotic policy *J Antimicrob Chemother* 1997; 40(5):707-711.
34. Lesar TS, Briceland LL. Survey of antibiotic control policies in university-affiliated teaching institutions. *Ann Pharmacother* 1996; 30(1):31-34.
35. Jarvis WR. Preventing the emergence of multidrug-resistant microorganisms through antimicrobial use controls: the complexity of the problem. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17(8):490-495.
36. Cookson BD. The emergence of mupirocin resistance: a challenge to infection control and antibiotic prescribing practice. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41(1):11-18.
37. Duncan RA. Controlling use of antimicrobial agents. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18(4):260-266.
38. Anglim AM, Klym B, Byers KE, et al. Effect of a vancomycin restriction policy on ordering practices during an outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Arch Intern Med* 1997; 157(10):1132-1136.
39. Do antibiotic policies have an effect? *Ed J Hosp Infect* 1997; 36(2):85-93.
40. Davey P. Antibiotic policies. Economics and effectiveness from a UK perspective. *Drugs* 1996; 52 (Suppl 2):83-87.
41. Alvarez Lerma F. Antibiotic policy in intensive care. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15 (Suppl)1997 3 (3):33-40.
42. Carbon C. Antibiotic usage: policy, clinical and pharmacoeconomic outcomes. *Drugs* 1996; 52 (Suppl 2):78-79.
43. Gould IM, Jappy B. Trends in hospital antibiotic prescribing after introduction of an antibiotic policy. *J Antimicrob Chemother* 1996. 38(5):895-904.
44. Smith R. Recomendaciones de Copenhague. No es fácil, pero Europa puede hacerlo. Editorial. *BMJ Latinoamérica* 1998;(6):1-48.

# LA ALIANZA PARA EL USO PRUDENTE DE LOS ANTIBIÓTICOS.<sup>1</sup> RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS EN AMÉRICA LATINA

Aníbal Sosa<sup>2</sup>

---

La resistencia de las bacterias a los antibióticos continúa siendo un problema grave en el mundo, particularmente en América Latina, donde numerosos factores contribuyen a su generación y avance. Lamentablemente, los datos de susceptibilidad a los antibióticos son escasos y la vigilancia de la resistencia no se lleva a cabo en todos los países. Además, la falta de legislación sobre el tema lleva a que los antibióticos se distribuyan y vendan libremente, sin prescripción médica. También es común encontrar personal de salud, en particular médicos, cuyo conocimiento sobre el uso de los antibióticos es limitado y, por ende, estos fármacos se prescriben sin justificación clínica. Asimismo, ciertas conductas de prescripción profiláctica de antibióticos en cirugía son

inapropiadas y no responden a una evaluación del riesgo de infección posoperatoria. Todo esto se manifiesta en un uso indiscriminado de antibióticos que cada vez más repercute en la frecuencia de cepas bacterianas resistentes.

Un buen ejemplo de lo anterior en la Región es la aparición alarmante de cepas bacterianas con patrones de susceptibilidad altamente resistentes a los antibióticos usados en el pasado. Han surgido cepas de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes (MTMR) que están causando casos muy graves de tuberculosis, a menudo intratables. Este problema se da en muchos países del mundo. Es más, en algunos países de América Latina se ha observado la aparición y diseminación de cepas MTMR entre pacientes con y sin infección por el VIH.

La venta, distribución y prescripción de antibióticos en América Latina están muy influenciadas por la industria farmacéutica, lo cual aunado a la demanda del paciente influye de manera significativa en el uso indiscriminado de los fármacos antimicrobianos. No obstante, cabe destacar que este no es un hecho exclusivo de esa Región, ya que en el mundo como un todo los antibióticos ocupan el segundo lugar en la venta total de fármacos (1).

---

<sup>1</sup>La Alianza para el Uso Prudente de los Antibióticos (APUA) es la única organización independiente cuyo objetivo exclusivo es de contener la resistencia a los antibióticos y promover el uso prudente de esos medicamentos en todo el mundo. Fue fundada en 1981 y tiene su sede en Boston, Massachusetts, Estados Unidos de América. APUA apoya una red de capítulos extranjeros en 24 países y miembros en más de 100 países. Para cumplir su misión, APUA lleva a cabo un plan estratégico de investigación y educación en salud pública apoyado por personal calificado, un grupo de consultores expertos y un consejo directivo científico internacional.

<sup>2</sup>Alianza para el Uso Prudente de los Antibióticos, 75 Kneeland Street, Boston, MA 02111, Estados Unidos de América. Correo electrónico: asosa01@tufts.edu

La vigilancia de la resistencia a los antibióticos en la comunidad y los hospitales es esencial para ayudar al personal de salud a seleccionar el tratamiento antibiótico correcto. También los datos de la vigilancia son indispensables para el especialista de salud pública que debe proponer y aplicar medidas para controlar los microorganismos resistentes. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha abordado la vigilancia de los patrones de susceptibilidad de las bacterias más comunes y para ello ha creado un sistema computarizado llamado WHONET. Sin embargo, también existen sistemas de vigilancia patrocinados por universidades y apoyados financieramente por la industria farmacéutica. Estos obtienen información más precisa y completa, pero que lamentablemente no se comparte con los médicos ni con otro personal de salud. La Alianza para el Uso Prudente de Antibióticos (2) busca integrar estos dos mecanismos, público y privado, y elaborar un sistema de vigilancia global que analice no solo la microbiología de las enfermedades infecciosas, sino también su epidemiología. Recientemente, se lanzó el AR InfoBank (3), banco electrónico de información sobre resistencia antimicrobiana, que está disponible en Internet en la dirección (<http://oms2.b3e.jussieu.fr/arinfobank/>) y es auspiciado por la OMS.

El uso racional y empírico de los antibióticos debe tener su base en el perfil local de la susceptibilidad y resistencia de las bacterias más comunes aisladas en los laboratorios de microbiología. Estos laboratorios a su vez deben contar con sistemas de control de calidad. Actualmente, algunas organizaciones internacionales están aportando adiestramiento y recursos a los laboratorios para estandarizar los métodos de determinación de susceptibilidad de diversas bacterias a los antibióticos.

Para entender los factores que afectan la práctica médica de prescripción de antibióticos, habrá que obtener información pertinente, y analizarla y presentarla sistemáticamente. Además, es importante conocer la opinión del personal de salud, en particular del médico, sobre los antibióticos. La Organización Pana-

mericana de la Salud y APUA han comenzado a estudiar en varios países este tema relacionado con las conductas de prescripción.

En América Latina, esta situación por lo general se hace más difícil, pues no existen medidas reguladoras de los antibióticos, los consumidores pueden obtener antibióticos en cualquier parte y la automedicación sigue siendo un gran problema. Sin embargo, algunos países como Chile, Costa Rica, Cuba y Panamá han aprobado leyes que regulan la venta de antibióticos. El próximo paso será conseguir que esas leyes se cumplan. Lamentablemente, en otros países la industria privada ejerce un control importante de las autoridades gubernamentales, lo cual unido a la indiferencia de las últimas frente a este tema, lleva a que no se apliquen medidas de control del uso de los antibióticos.

La aparición de agentes patógenos resistentes constituye un problema de salud pública bastante grave. Enfermedades como la malaria, el cólera, la tuberculosis, la diarrea y la neumonía causadas por cepas resistentes han pasado a ser causas importantes de mortalidad en todo el mundo, al mismo tiempo que los antibióticos han perdido su potencia. Las consecuencias de todo esto son graves, ya que, aparte del exceso de mortalidad y morbilidad, los costos de la atención de pacientes hospitalizados han aumentado drásticamente, mientras que la elaboración de nuevos antibióticos ha disminuido.

Los nuevos antibióticos, principalmente los derivados fluorinados de la quinolona, están presentando alto grado de resistencia, particularmente en infecciones hospitalarias (4) y en instituciones que brindan atención especializada de enfermería a los ancianos (5). Simultáneamente se realizan cada vez más procedimientos invasivos y no se siguen pautas para la administración empírica con base en los informes microbiológicos de la resistencia en el hospital en cuestión.

El estudio de la resistencia de la especie *Staphylococcus aureus* a la vancomicina muestra que este es otro problema creciente en América Latina. En un estudio de investiga-

dores brasileños se notificó resistencia superior al 60% (6). Asimismo, la presencia de enterococos resistentes a la vancomicina ya se ha detectado en esta Región y muchos pacientes hospitalizados se encuentran colonizados por este germen altamente peligroso.

Por otra parte, el uso indebido de antibióticos provoca cambios importantes en la epidemiología de los agentes patógenos. Este es el caso de cepas de *Streptococcus pneumoniae*, que ha sido informado por varios autores (7, 8). Hoy día, se encuentran ampliamente distribuidas cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina con una concentración inhibitoria mínima  $\leq 0,1 \mu\text{g/mL}$ .

En un número especial de la *Revista Panamericana de Infectología* sobre la resistencia bacteriana en las Américas, investigadores de varios países de la Región describen hallazgos muy importantes. Varios artículos pertinentes al tema se han incluido en diversas secciones de este mismo libro.

Después de analizar la información existente, se deduce que es indispensable que exista un programa de vigilancia de la resistencia bacteriana, que se produzcan y divulguen los patrones locales de susceptibilidad y resistencia entre los médicos, que se desarrollen y publiquen recomendaciones empíricas para las infecciones más comunes, que se haga hincapié en el control de calidad en los laboratorios de microbiología y que se estandaricen las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana. Quizás lo más importante sea educar al público sobre los antibióticos y lograr que estos medicamentos no se dispensen sin receta del personal autorizado. Este es el reto que tenemos todos y el compromiso con la población de la Región.

En un esfuerzo para restringir el uso injustificado de los antibióticos, APUA ha establecido nueve capítulos de la organización en América Latina en los siguientes países: Argentina, Colombia, Cuba, Ecuador, Guatemala, México, República Dominicana, Uruguay y Vene-

zuela. Otros países están en el proceso de fundar sus propios capítulos, a continuación de lo cual la APUA colaborará con iniciativas que tengan por objeto aumentar el conocimiento público de la resistencia bacteriana a los antibióticos y el uso correcto de esos fármacos. Con ello, se busca desarrollar la capacidad de cada país de afectar las políticas reguladoras del consumo de antibióticos con el apoyo de la colaboración mutua e internacional.

## REFERENCIAS

1. Levy Hara G, Savio E, Castro J, Calmaggi A, González Arzac M, Clara L. Estudio de Consumo de Antibióticos en Argentina y Uruguay. *Rev Panam de Infect* 1999;3;Supl 3 (S6-S10).
2. Sosa A. Infectious disease management in Latin America: a project report. *APUA Newsletter* 1999;17(2).
3. WHO Antimicrobial Resistance Information Bank. Guidelines for sharing antimicrobial resistance surveillance data between WHO surveillance network. (Draft). Geneva, Switzerland, July 1999.
4. Steward CD, Stocker SA, Swenson JM, O'Hara CM, Edwards JR, Gaynes RP, McGowan JE, Tenover FC. Comparison of agar dilution, disk diffusion, MicroScan, and Vitek antimicrobial susceptibility testing methods to broth microdilution for detection of fluoroquinolone-resistant isolates of the family *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol* 1999;37(3):544-547.
5. Lee YL, Cesario T, McCauley V, Flionis L, Pax A, Thrupp L. Low-level colonization and infection with ciprofloxacin-resistant gram-negative bacilli in a skilled nursing. *Am J Infect Control* 1998;26(6):552-557.
6. Santos KR, Texeira LM, Leal GS, Fonseca LS, Gontijo Filho PP. DNA typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; isolates and factors associated with nosocomial acquisition in two Brazilian university hospitals. *J Med Microbiol* 1999; 48(1): 17-23.
7. Chen FM, Breinman RE, Farley M, Plikaytis B, Deaver K, Cetron MS. Geocoding and linking data from population-based surveillance and the US Census to evaluate the impact of median household income on the epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* infections. *Am J Epidemiol* 1998;148(12):1212-1218.
8. Echanis-Aviles G, Velazquez-Meza ME, Carnalla-Barajas MN, Soto-Nogueron A, Di Fabio JL, Solorzano-Santos F, Jimenez-Tapia Y, Tomasz A. Predominance of the multiresistant 23F international clone of *Streptococcus pneumoniae* among isolates from Mexico. *Microb Drug Resist* 1998;4(3)241-246.

# USO VETERINARIO DE ANTIMICROBIANOS EN LA PRODUCCIÓN PECUARIA EN AMÉRICA DEL NORTE, AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE

*Sharon R. Thompson<sup>1</sup> y Joanne M. Kla<sup>1</sup>*

---

## INTRODUCCIÓN

El uso de agentes antimicrobianos con fines terapéuticos y de promoción del crecimiento es común en la producción pecuaria moderna. Sin embargo, esa forma de empleo no está exenta de polémica. El debate científico sobre los posibles riesgos que acarrea para la salud pública el uso de antimicrobianos en los animales productores de alimentos ha durado más de 30 años. Dentro de la comunidad científica se ha llegado a un acuerdo general a efectos de que la manifestación de bacterias patógenas resistentes en el ser humano es el resultado no solamente del uso directo de agentes antimicrobianos en esa población, sino también de la infección por microorganismos resistentes o de factores de origen animal y ambiental que confieren resistencia. Se ha expresado preocupación de que el uso de antimicrobianos en los animales productores de alimentos contribuya a la proliferación o al fortalecimiento de microorganismos zoonóticos resistentes a los antibióticos, que pueden contaminar los productos alimentarios en el momento del sacrificio y, ulteriormente, transmitirse al ser humano, con lo que acarrean un riesgo para la salud humana.

Varias reuniones recientemente celebradas en la Organización Mundial de la Salud (OMS) se han concentrado en el uso de antimicrobianos en los animales productores de alimentos. Una reunión de un comité de expertos de la OMS celebrada en Berlín en 1997 tuvo por fin definir los problemas médicos que podría causar el uso de antimicrobianos en el ganado y recomendar las medidas siguientes que debería tomar la OMS para hacer frente a esos riesgos. Las recomendaciones de la reunión incluyeron la necesidad de evaluar más a fondo el riesgo y de definir lo que constituye resistencia. Además se desaconsejó el uso de antimicrobianos para la promoción del crecimiento empleados también en la medicina humana o que puedan conferir resistencia cruzada a los medicamentos de uso humano, y se señaló la necesidad de realizar más investigaciones para reemplazar a los antimicrobianos promotores del crecimiento. Se apoyó la vigilancia de la resistencia en los animales productores de alimentos y los alimentos de origen animal, así como la gestión del riesgo en la finca por medio del uso prudente de antimicrobianos.

En una reunión de un comité de expertos de la OMS celebrada en Ginebra en 1998 se abordó específicamente el uso de las quinolonas en los animales productores de alimentos. Los especialistas determinaron que el uso de antimicrobianos causará manifestación de resistencia

---

<sup>1</sup> Center for Veterinary Medicine, United States Food and Drug Administration, Rockville, MD, Estados Unidos América.

y que existe la posibilidad de que las cepas resistentes de *Salmonella*, *E. coli* y *Campylobacter* se trasladen al ser humano por medio de la cadena alimentaria. Sin embargo, los especialistas también determinaron de común acuerdo que se necesitan agentes antimicrobianos, incluso quinolonas en ciertos casos, para tratar a los animales enfermos, pero que es preciso realizar más investigaciones para averiguar qué formas de empleo limitan la manifestación de resistencia antimicrobiana de importancia para la salud pública. También se recomendó que se realizaran más investigaciones sobre los efectos del uso veterinario de las quinolonas en la enfermedad humana.

En este trabajo se busca examinar el uso, la distribución y el control de los agentes anti-

microbianos en la producción pecuaria en las Américas (Cuadro 1). Además, se abordará la orientación dada actualmente a los médicos veterinarios sobre el uso prudente de antimicrobianos en la producción pecuaria. También se examinarán los programas para vigilar la manifestación de resistencia antimicrobiana en los agentes patógenos transmitidos por los alimentos.

La información presentada se basa en una limitada muestra constituida por información proporcionada por Argentina, Canadá, Colombia, Estados Unidos y México. Por la importancia de acopiar información precisa para poder establecer una base con objeto de formular recomendaciones que permitan abordar las cuestiones de importancia para la sa-

**CUADRO 1. Antimicrobianos de uso autorizado\* en dos o más de los países estudiados**

Medicamento	Argentina	Canadá	Colombia	México	Estados Unidos
Amikacina		X			X
Amoxicilina	X	X	X	X	X
Ampicilina	X	X	X	X	X
Apramicina	X	X			X
Bacitracina	X	X			X
Carbadox	X	X			X
Cefacetilo	X		X		
Cefadroxilo		X			X
Cefoperazona	X		X		
Ceftiofur	X	X		X	X
Cefapirina	X	X		X	X
Cloranfenicol	X	X**			X**
Ácido clavulánico	X				X
Clindamicina		X			X
Cloxacilina	X	X	X	X	X
Danofloxacina			X	X	
Dicloxacilina	X			X	
Difloxacina	X			X	
Dihidroestreptomicina	X		X	X	
Doxiciclina	X	X		X	
Enrofloxacin	X	X	X	X	X
Eritromicina	X		X	X	X
Florfenicol	X	X		X	X
Flumequina	X			X	
Furazolidona	X	X		X	
Gentamicina	X	X	X	X	X
Kanamicina	X			X	X
Lincomicina	X	X	X	X	X
Monensina	X	X			X
Ácido nalidixico	X			X	
Neomicina	X	X	X	X	X
Nitrofurantoína	X	X			
Nitrofurazona	X	X		X	

(continúa)

CUADRO 1. (continuación)

Medicamento	Argentina	Canadá	Colombia	México	Estados Unidos
Norfloxacin			X	X	
Novobiocina	X	X			X
Ormetoprima		X			X
Ácido oxolínico	X			X	
Oxitetraciclina	X	X	X	X	X
Penicilina	X	X	X	X	X
Pirilimicina	X	X			X
Polimicina B	X	X			
Salinomicina	X	X			
Sarafloxacin				X	X
Espectinomycin	X	X	X	X	X
Espiramicina	X		X	X	
Estreptomycin	X	X	X	X	X
Sulfaclopiridazina	X		X	X	X
Sulfadiazina	X	X	X	X	
Sulfadimetoxina	X	X	X	X	X
Sulfadimidina	X		X		
Sulfadoxina	X	X	X		
Sulfaguandina	X	X	X		
Sulfamerazina	X	X		X	
Sulfametazina	X	X		X	X
Sulfamonometoxina	X		X		
Sulfanilamida	X			X	
Sulfapirazol			X	X	
Sulfaquinoxalina	X	X	X		X
Sulfatiazol	X	X	X	X	
Sulfisoxazol	X	X			
Tetraciclina	X	X		X	X
Tiamulina	X	X	X	X	X
Tilosina	X		X	X	X
Virginamicina	X	X			X

\* No se hizo ninguna distinción entre los medicamentos autorizados para animales productores de alimentos y para otros animales.

\*\* El cloranfenicol NO ESTÁ AUTORIZADO para uso en animales productores de alimentos en el Canadá ni en los Estados Unidos.

lud pública, se recomienda realizar una encuesta más amplia y recopilar información de todos los países para dar una idea más clara de la situación en las Américas.

## DISTRIBUCIÓN DE MEDICAMENTOS

En la Argentina, los antibióticos, coccidios-táticos y promotores del crecimiento se venden en clínicas veterinarias y organizaciones con un cuadro de personal veterinario que presta asistencia técnica. Esas clínicas y organizaciones reciben autorización de funcionamiento de una autoridad pública de reglamentación, encargada de inspeccionarlas.

La distribución de medicamentos para animales recetados en el Canadá se realiza sobre todo por medio de veterinarios.

En Colombia, aproximadamente 75% de los antimicrobianos se distribuyen por medio de bodegas de productos agropecuarios. De 18% a 20% se comercializan por conducto de fondos ganaderos y cooperativas agropecuarias y de 5% a 7%, directamente al consumidor final (avicultores, porcicultores y criadores de ganado bovino). El reglamento promulgado por el Gobierno sobre la distribución, comercialización y venta de productos para el ganado exige ahora una receta escrita de un médico veterinario autorizado para la venta de antibióticos.

En México, los productos de uso veterinario son vendidos por distribuidores y farmacias inscritos en la Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural (SAGAR). La venta de productos veterinarios se limita a los productos acabados que han sido registrados y autorizados.

Casi todos los antimicrobianos recetados en los Estados Unidos son vendidos por veterinarios. Los recetados pueden conseguirse solamente con una orden de un médico veterinario autorizado. La distribución de agentes antimicrobianos de venta libre o que no exigen receta se realiza por medio de varias fuentes, incluso de médicos veterinarios, distribuidores, proveedores de alimentos para animales, cooperativas y almacenes de productos agropecuarios.

### **DISPONIBILIDAD: MEDICAMENTOS RECETADOS EN COMPARACIÓN CON PRODUCTOS DE VENTA LIBRE**

En la Argentina, los antibióticos, coccidios-táticos y promotores del crecimiento se venden únicamente con receta. El Canadá tiene varios antimicrobianos de venta libre para uso en animales. Casi todos los nuevos medicamentos autorizados se venden con receta. Todo producto antimicrobiano recién autorizado para uso en animales, empleado también en medicina humana, se venderá solo con receta. La legislación recientemente promulgada en Colombia sobre la venta de antimicrobianos exige una receta escrita de un médico veterinario autorizado.

En los Estados Unidos hay muchos productos antimicrobianos de venta libre para uso terapéutico y con fines de promoción del crecimiento en animales productores de alimentos. Sin embargo, desde 1992 se ha autorizado la venta exclusiva con receta de todos los nuevos antimicrobianos terapéuticos.

Hasta la fecha, en México no se exige receta para los antimicrobianos de uso veterinario.

### **POLÍTICAS SOBRE EL USO DE ANTIMICROBIANOS FUERA DE LO INDICADO EN LA ETIQUETA**

El uso excluido de la etiqueta se refiere al empleo de un producto medicamentoso de

una forma distinta de la indicada en la rotulación. Puede referirse al uso de una dosis diferente o a una vía de administración distinta de la indicada en la etiqueta para una determinada especie, o al uso de un medicamento en una especie que no figura en la etiqueta. Puesto que los datos farmacocinéticos y otra información importante suelen ser limitados cuando se emplea un producto de una forma excluida de la etiqueta, el médico veterinario tiene la enorme responsabilidad de asegurarse del uso inocuo y del período apropiado de suspensión de los medicamentos empleados en los animales productores de alimentos.

El reglamento de la Argentina no permite el uso de antimicrobianos excluido de la etiqueta. El producto se debe usar según las indicaciones de la etiqueta, presentadas, revisadas y aprobadas por la autoridad pública de reglamentación.

El uso excluido de la etiqueta es legal para los médicos veterinarios del Canadá. No hay restricciones ni prohibiciones contra el uso de medicamentos de venta autorizada excluido de la etiqueta.

En los Estados Unidos se permite el uso excluido de la etiqueta solamente por un médico veterinario autorizado en una relación válida establecida con su cliente o paciente. Además, hay una lista de medicamentos cuyo uso excluido de la etiqueta está estrictamente prohibido en los animales productores de alimentos. Esta lista de usos prohibidos incluye las quinolonas y los glucopéptidos debido a la preocupación por la manifestación de resistencia antimicrobiana.

### **ACOPIO DE DATOS SOBRE EL USO DE MEDICAMENTOS**

El acopio de información detallada sobre el uso de antimicrobianos en animales productores de alimentos puede ser un valioso instrumento para establecer una correlación más directa entre la pérdida de susceptibilidad o la manifestación de resistencia a un agente antimicrobiano particular observada y la

comercialización de cada producto medicamentoso. La información sobre ventas recolectada por zona geográfica tomando como base el año civil es particularmente útil para analizar las tendencias del uso. A medida que se establezcan programas de vigilancia, el acopio de este tipo de datos adquirirá importancia cada vez mayor.

El Servicio Nacional de Salud Animal (SENASA) de la Argentina mantiene una base de datos que registra la importación y exportación de materia prima y productos acabados, incluso antibióticos, coccidiostáticos y promotores del crecimiento. En Colombia se recoge información sobre la comercialización de medicamentos. La Oficina Canadiense de Fármacos de Uso Veterinario no acopia datos sobre ventas ni uso de medicamentos.

En los Estados Unidos se recopilan datos sobre el uso de medicamentos como parte del Informe sobre la Experiencia en el Uso de Medicamentos, presentado al cabo de los seis primeros meses de comercialización de cada producto autorizado (ya sea recetado o de venta libre) y luego anualmente. Los fabricantes presentan una relación de la cantidad del medicamento comercializado.

En México, la información sobre la comercialización de medicamentos se recoge en una base de datos, junto con la relativa a los fármacos veterinarios registrados, que también incluye el uso de esos productos.

## DIRECTRICES PARA EL USO PRUDENTE

Con el fin de reducir al mínimo la manifestación de resistencia y asegurarse de la continua eficacia y disponibilidad de los productos antimicrobianos para uso en animales productores de alimentos, es crítico promover su uso prudente. Los elementos clave de los programas pertinentes pueden incluir el establecimiento de principios de uso prudente, la formulación de directrices sobre el uso de antimicrobianos con fines terapéuticos, recomendaciones sobre medidas apropiadas para reducir la transmisión de enfermedades, y

programas educativos para los prescriptores y usuarios de esos productos.

En los Estados Unidos se ha establecido un comité dirigido por la Asociación Estadounidense de Médicos Veterinarios con amplia representación de esa comunidad, que se encuentra redactando las directrices para el uso terapéutico prudente. El Centro de Medicina Veterinaria está representado en ese comité y apoya enérgicamente esas actividades. El Departamento de Salud del Canadá ha formado un comité similar para examinar varias recomendaciones sobre el uso prudente.

En la Argentina, la reglamentación para el uso prudente de antimicrobianos se aplica a todas las formulaciones y vías de administración, incluso a los productos empleados como promotores del crecimiento. En la actualidad, la autoridad pública de reglamentación realiza un debate muy activo sobre el efecto que tiene en la medicina humana el uso de promotores del crecimiento antimicrobianos en los alimentos para animales. En lo que respecta al uso veterinario de antibióticos con posibles efectos en la susceptibilidad de las bacterias al tratamiento empleado en el ser humano, la Argentina emplea estrictas normas durante la revisión del registro y hace lo que está a su alcance por autorizar el empleo de antibióticos a partir no solamente de consideraciones de inocuidad y eficacia, sino también del posible efecto de los residuos en la resistencia antimicrobiana. En la etiqueta de los promotores del crecimiento (de uso limitado en la cría de aves, cerdos y ganado de carne) se indican los períodos de suspensión antes del sacrificio y los períodos de desecho de la leche. Los mataderos y las plantas industriales han adoptado normas de vigilancia de *Salmonella* spp., *Escherichia coli*, enterobacterias, *Campylobacter* y *Listeria* spp., según el sistema de análisis de peligros en puntos críticos de control (HACCP), con la prueba ELISA, microcultivo y discos, para determinar la sensibilidad de los antibióticos empleados en la producción pecuaria. Se ha preparado un proyecto de reglamentación para prohibir la comercialización y el uso de avoparcina.

## PROGRAMAS DE VIGILANCIA

Las preocupaciones por el fortalecimiento y la proliferación de microorganismos resistentes a los antimicrobianos disponibles por causa del uso en animales productores de alimentos han llevado a vigilar la manifestación de resistencia en agentes patógenos de importancia para la salud pública. Las autoridades del Canadá y de la Argentina consideran actualmente la posibilidad de establecer programas de vigilancia.

En los Estados Unidos se estableció el Sistema Nacional de Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana (NARMS) en enero de 1996 como actividad de colaboración entre la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA). Dicho sistema se inició (y amplió recientemente) por causa de las preocupaciones que causa a la salud humana el uso de antimicrobianos en los animales productores de alimentos. Este programa vigila los cambios de la susceptibilidad de varios microorganismos entéricos zoonóticos de origen animal y humano a 17 antimicrobianos. Los especímenes de animales productores de alimentos provienen de animales de granja sanos, especímenes clínicos de animales y canales de animales productores de alimentos después del sacrificio.

Los objetivos del sistema son los siguientes: proporcionar datos descriptivos sobre el grado de susceptibilidad antimicrobiana y sus tendencias temporales en *Salmonella* y otros microorganismos entéricos para facilitar la identificación de resistencia en seres humanos y animales a medida que surja y ofrecer información oportuna a veterinarios y médicos. La meta final de esas actividades es prolongar la vida útil de los medicamentos autorizados mediante la promoción del uso prudente y sensato de antimicrobianos en animales productores de alimentos y la introducción de medidas apropiadas de salud pública. El sis-

tema consta de dos partes casi idénticas: una veterinaria y una humana. Hace poco, se amplió el sistema de vigilancia para incluir pruebas de aislados de *Campylobacter* y *E. coli* y notificación por parte de los veterinarios. Los aislados humanos de *Campylobacter* se han incluido en el sistema de notificación desde 1997, y se han agregado nuevos sitios y fuentes de aislados.

Se han iniciado investigaciones epidemiológicas para caracterizar y reducir la incidencia de enfermedades de transmisión alimentaria causadas por agentes patógenos emergentes y farmacorresistentes, que incluyen un estudio sobre el terreno, varias actividades realizadas en la finca e investigaciones sobre genética molecular. La FDA, el USDA y varias autoridades sanitarias locales estudian actualmente en el terreno diversos factores de riesgo relacionados con un brote de *Salmonella typhimurium* DT104 en una finca. La información de este estudio se empleará para enseñar a los ganaderos a prevenir futuros brotes y la propagación de este microorganismo polirresistente a los animales y al ser humano. Además, con la cooperación de la industria se han iniciado estudios de avicultura en la finca para examinar las prácticas de manejo, producción y uso de medicamentos que influyen en la proliferación de agentes patógenos zoonóticos resistentes. Se espera que esta información sea útil para que la industria veterinaria pueda formular recomendaciones apropiadas sobre el uso prudente.

Los planes para el futuro en los Estados Unidos comprenden ampliación del sistema de vigilancia actual y apoyo para la creación de una base internacional de datos sobre resistencia veterinaria con el fin de facilitar la respuesta internacional al surgimiento y a la propagación de resistencia en todo el mundo. Además, también se planea realizar encuestas de prescripción de medicamentos por parte de los veterinarios y los productores para evaluar el impacto de los patrones de utilización de antimicrobianos en la manifestación y prevalencia de resistencia.

## RECOMENDACIONES

- La creación de una base de datos veterinarios estandarizados en las Américas puede ser sumamente útil para facilitar la respuesta al surgimiento y a la propagación de resistencia en toda la región. Compartir la información de las actividades de vigilancia de la resistencia será un importante paso para alentar el uso prudente de antimicrobianos en la producción pecuaria y abordar el problema de la resistencia antimicrobiana.
- Dada la importancia de recolectar información precisa con el fin de proporcionar una base para formular recomendaciones tendientes a resolver las preocupaciones en materia de salud pública, debería prepararse una encuesta más amplia y acopiarse información de todos los países miembros de la OPS para poder tener una mejor idea del uso de antimicrobianos en la producción pecuaria en las Américas.
- Se insta al acopio de datos estandarizados sobre comercialización de medicamentos, ya que esta clase de información es sumamente valiosa cuando se utiliza junto con programas de vigilancia de la resistencia.
- Con el fin de reducir al mínimo la manifestación de resistencia antimicrobiana y de asegurarse de la continua eficacia y dispo-

nibilidad de productos antimicrobianos para uso en animales productores de alimentos, es de importancia crítica que todos los países miembros de la OPS promuevan el uso prudente de antimicrobianos por los médicos veterinarios y los productores.

- Es posible que los países deseen considerar la conveniencia de introducir cambios en el actual sistema de control y reglamentación de la distribución de antimicrobianos, la disponibilidad de esos productos y las políticas sobre el uso excluido de la etiqueta.

## AGRADECIMIENTO

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a todos los colegas que nos ayudaron a recolectar este material: el Dr. Primo Arámbulo, de la Organización Panamericana de la Salud; la Dra. Luz Alba Cruz Urbina, Colombia; el Dr. N. Li Rosi, Argentina; las Dras. Rebecca Irwin y Jean Breton, Canadá; y la Dra. Martha Chávez Niño, México. En el Centro de Medicina Veterinaria: el Dr. Douglas Oeller, el Dr. Thomas Letonja y el Sr. Jorge Christian prestaron valiosa asistencia en el acopio de información, y la Dra. Marissa Miller proporcionó información sobre el sistema NARMS.

## OBSERVACIONES