

Resistencia antibiótica.

Calvin Kunin, un reconocido especialista en enfermedades infecciosas, escribiendo un comentario sobre una nueva edición de un tratado sobre terapia antibiótica mencionó dos anécdotas que ilustran como es necesario mantener una mente abierta para poder enfrentar adecuadamente los retos que la ciencia médica nos va poniendo conforme pasa el tiempo (1). La primera ocurrió durante una conferencia médica en el año 1955 en el Hospital Peter Bent Brigham de la Universidad de Harvard, donde uno de los expositores dijo que “ahora que las infecciones están siendo controladas por los antibióticos, podremos poner atención en problemas más interesantes”. Años más tarde, en 1985, R.G. Petersdorf (otro renombrado especialista en enfermedades infecciosas) durante la conferencia anual de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas dijo que “ya no debían entrenarse especialistas en enfermedades infecciosas porque terminarían cultivándose unos a otros”. Estos dos expertos se olvidaron de que los microorganismos llevan adaptándose desde hace millones de años a los retos que la naturaleza les va poniendo. El uso y abuso de antibióticos ha contribuido en este proceso. La resistencia antibiótica es un problema que ha ido incrementando en los últimos años. Desde la aparición de los estafilococos resistentes a penicilina, pasando por los resistentes a meticilina, para llegar a los neumococos resistentes a la penicilina, enterococos resistentes a vancomicina y recientemente a los estafilococos con resistencia a glicopeptidos. Entre los gérmenes gram negativos el panorama no deja de ser similar, con aumento en la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* productora de beta lactamasas de espectro extendido, *Acinetobacter*, y otros gérmenes multiresistentes (2-3). Todo esto influenciado por la selección desencadenada por la presión antibiótica. El mal uso de los antibióticos tanto en la comunidad como en los hospitales ha sido un factor que ha contribuido a una mayor aparición de resistencia (4-5).

El problema de la resistencia antibiótica es tan serio, en particular en infecciones adquiridas nosocomialmente, que se están diseñando estrategias para prevenir su aparición. El Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC por sus siglas en Inglés) ha diseñado una estrategia que abarca cuatro grandes ejes: prevención de infecciones, diagnóstico y tratamiento eficaz de las infecciones, uso adecuado de antibióticos y prevención de la transmisión y contención de casos resistentes. La Sociedad de Infecciones Quirúrgicas (SIS por sus siglas en inglés) ha publicado en colaboración con el CDC un documento donde detalla los puntos de cada uno de estos grandes ejes de prevención de resistencia a antibióticos (6).

Al hablar del uso adecuado de antibióticos se definen una serie de puntos, entre los cuales está el de conocer la susceptibilidad local. Esto es algo que no se hace en forma sistemática en muchos de los hospitales de nuestro país y el estudio de Mendoza Ticona y colaboradores publicado en este número de la Revista Médica Herediana es importante por eso (7). En su estudio descriptivo de las cepas aisladas en piel, pabellón nasal y orofaringe de pacientes hospitalizados y personal de salud en el Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa ellos encuentran un 32% de cepas resistentes a meticilina. Como comentan los autores en discusión esta cifra es menor de la reportada en otros trabajos, donde la frecuencia del estafilococo resistente a meticilina va de un 50% en el hospital Carrión a un 90% en el hospital Almenara (8-9). Un tratamiento empírico adecuado para infecciones por gram

positivos debe basarse en los patrones de susceptibilidad local y así usar racionalmente los glicopeptidos como la vancomicina y la teicoplanina. Todos los hospitales deberían vigilar sus cepas no solo de estafilococo, sino también de gram negativos resistentes, para así orientar a los clínicos en un manejo antibiótico adecuado.

Otro concepto importante que es necesario revisar a propósito del artículo de Mendoza Ticona y col. es el de susceptibilidad borderline a oxacilina-meticilina (BORSA). Al hablar de resistencia en el estafilococo es necesario recordar que esta se produce fundamentalmente por 2 mecanismos. El más antiguo es el de producción de beta lactamasas, y este es el que va a originar la resistencia a penicilina y la llamada resistencia borderline a meticilina. En este caso ciertamente va a haber gran susceptibilidad a carbapenems (imipenem-meropenem) como se encontró en el estudio (10). En el caso del estafilococo resistente a la meticilina (MRSA) el mecanismo de resistencia es diferente, produciéndose a través de cambios en la proteína enlazadora de penicilinas (PBP por sus siglas en ingles) que impiden al antibiótico unirse a su sitio de acción. Aquí el concepto importante a recordar es que de definirse un estafilococo como resistente a la meticilina, esto hace que no se consideren los beta-lactámicos como alternativa terapéutica aun cuando pudiesen describirse en las pruebas de sensibilidad de disco como activos (como en el caso de algunas cefalosporinas e imipenem). Como muy bien dicen Ticona y col. en su artículo “Se deja claro el concepto de que todo *S. aureus* catalogado como MRSA es resistente a todas las drogas β -lactámicas incluidos los carbapenems”. En otras palabras es necesario saber interpretar los antibiogramas en forma adecuada, y de observarse que un estafilococo es resistente a meticilina, descartar el uso de otros beta-lactámicos aun cuando el laboratorio describa “sensibilidad”. En nuestro país muchos laboratorios de microbiología reportan todos los antibióticos probados, cuando según las guías del NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standard) si se describe una cepa como MRSA ya no se reporta susceptibilidad a ningún otro beta lactámico (11). La Organización Mundial de la Salud ha evaluado la competencia de diferentes laboratorios en diferentes países del mundo y ha encontrado que algunos laboratorios no cumplen con los estándares del NCCLS, utilizando interpretaciones de sensibilidad que no son siempre las adecuadas (12). En otro estudio del mismo grupo, se encontró que no se identificó la presencia de MRSA en un 9% de laboratorios estudiados (13). Otro de los problemas observados es que en muchos laboratorios no se realizan pruebas para la determinación de concentraciones inhibitorias mínimas (MIC por sus siglas en ingles), y la sensibilidad se hace usando métodos de disco lo cual tiene sus limitaciones, especialmente si se trata de identificar estafilococos con resistencia intermedia a glicopeptidos (14).

El mal uso y abuso de antibióticos va a tener como consecuencia el desarrollo de gérmenes multiresistentes y es muy importante saber interpretar los resultados de los antibiogramas. Si queremos usar los antibióticos adecuadamente en infecciones nosocomiales es esencial la vigilancia de las cepas que existen en nuestro entorno, para así poder escoger los tratamientos empíricos más adecuados. Cada hospital debería realizar estos estudios de vigilancia, supervisado por entidades que aseguren que las técnicas y estándares seguidos cumplen con las normas internacionales como las del NCCLS (11). Un error típico es interpretar susceptibilidad de disco para gérmenes en los cuales no hay una técnica reproducible estandarizada como ocurre con frecuencia con estafilococos coagulasa negativos (12). El artículo de Mendoza Ticona y colaboradores nos muestra los resultados de muestras de estafilococos en portadores, pero la vigilancia ideal debe provenir de muestras clínicas de pacientes con infección por estafilococo. El artículo de Mendoza Ticona y colaboradores debe servir de estímulo para tomar conciencia sobre el creciente problema de la resistencia antibiótica.

VALDEZ FERNÁNDEZ-BACA Luis Manuel*

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kunin CM. Book Reviews: Therapy of infectious Diseases. N Eng J Med 2003; 349:1681-2.
2. Gold HS, Moellering RC. Antimicrobial Drug Resistance. N Eng J Med 1996; 335: 1445-53.
3. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. N Eng J Med 1999;340:493-501.
4. Steinke D, Davey P. Association between Antibiotic Resistance and Community Prescribing: A Critical Review of Bias and Confounding in Published Studies. Clin Infect Dis 2001; 33(Suppl 3):S193–205.
5. Belongia EA, Schwartz B. Strategies for Promoting judicious use of antibiotics by doctors and patients. BMJ 1998;317:668–71.
6. Raymond DP, Kuehnert MJ, Sawyer RG. CDC/SIS Position Paper: Preventing Antimicrobial Resistant

- Bacterial Infections in Surgical Patients. *Surg Infect* 2002; 3: 375-85.
7. Mendoza CA, Velasquez R, Mercado L, Ballon J, Maguiña C. Susceptibilidad antimicrobiana en *Staphylococcus aureus* sensible, con sensibilidad "BORDERLINE" y resistentes a la meticilina. *Rev Med Hered* 2003;14(4): En prensa.
 8. Guerra J, Sánchez I, et al. *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina en el Hospital Carrión. *Boletín de la Sociedad Peruana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales-SPEIT*. 1997;6:40.
 9. Siguas A, Salazar N, et al. Susceptibilidad del *Staphylococcus* en un servicio de medicina. *Boletín de la Sociedad Peruana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales-SPEIT*. 1997;6:41.
 10. Knapp CC, Ludwig MD, Washington JA. Imipenem and meropenem activity against *mecA*-positive homogeneously and heterogeneously oxacillin-resistant and *mecA*-negative oxacillin-borderline-susceptible staphylococci. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 28(2): 81-6.
 11. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1999. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: eighth informational supplement M100-S9. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa.
 12. Chaitram JM, Jevitt LA, Lary S, Tenover FC. WHO Antimicrobial Resistance Group. The World Health Organization's External Quality Assurance System Proficiency Testing Program has improved the accuracy of antimicrobial susceptibility testing and reporting among participating laboratories using NCCLS methods. *J Clin Microbiol*. 2003; 41(6): 2372-7.
 13. Tenover FC, Mohammed MJ, Stelling J, O'Bryan T, Williams R. Ability of Laboratories To Detect Emerging Antimicrobial Resistance: Proficiency Testing and Quality Control Results from the World Health Organization's External Quality Assurance System for Antimicrobial Susceptibility Testing. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 241-250.
 14. Tenover FC, Lancaster MV, Hill BC, Steward CD, Stocker SA, Hancock GA, O'Hara CM, McAllister SA, Clark NC, and Hiramatsu K. Characterization of staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin and other glycopeptides. *J. Clin. Microbiol* 1998; 36:1020-1027.

* Infectólogo. Profesor Asociado de la Universidad Peruana Cayetano Heredia