

# La Gaceta

de Infectología y Microbiología Clínica

Volumen 3, Nro. 2  
Junio 2009

micro.infectologiajmcasellas@gmail.com

**EDITORIAL:** Resistencia a antibacterianos en enterococos.  
Estado actual.

*Horacio A. Lopardo* pag. 01

## ACTUALIZACIONES

**Las bacterias se organizan: ¿comunidades simples o complejas?**

*Gustavo Vazquez y Alicia Farinati* pag. 06

**Trabajos y estudios originales:** Celulitis post-cesárea por CAMRSA en Argentina

*José María Casellas, Carlos Lovesio, Claudia Sola, Silvina Benetti, Rodolfo Notario, Noemí Borda, Cecilia Casabonne, Elena Cocconi, Ignacio Alcácer, Oscar Schmuck, Luciano Lovesio, Claudia Misto, Alejandra Morettin, Marta Truscello, Gabriela Tomè y Luis Flynn* pag. 12

**CONSULTANDO AL EXPERTO:** Interrogantes sobre infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino- resistente proveniente de la comunidad

*Hugo Paganini* pag. 14

**Revista de Revistas** pag. 15

**OPINAN LOS LECTORES:** Información acerca de la nueva gripe A H1N1 del 15/07/09

*María Ana Barra, Rubén Gil, Enrique Rodríguez, Marcelo Beltrán y José María Casellas* pag. 16

**PREMIO A LOS RESIDENTES** de "La Gaceta de Infectología y Microbiología Clínica" pag. 18

**Atrévase a preguntar** pag. 19

**Próximos congresos** pag. 20



# La Gaceta

de Infectología y Microbiología Clínica

## Volumen 3, Nro. 2

Junio 2009

micro.infectologiajmcasellas@gmail.com

Nº de Registro de Propiedad Intelectual 604408

Las opiniones vertidas por los autores son de su exclusiva responsabilidad y no necesariamente reflejan la de los editores.

### DIRECTORES

José María Casellas  
Alicia E. Farinati

### SECRETARIA DE REDACCIÓN

Gabriella Tomè

### COMITÉ DE HONOR

Remo Bergoglio,  
Hebe Bianchini,  
Pedro Cahn,  
Emilio Cecchini,  
Oscar Fay,  
Carlos Lovesio,  
Francisco Maglio,  
Ricardo Negroni,  
Daniel Stambouljan,

### COMITÉ ASESOR INTERNACIONAL

Carlos Amábile Cuevas (Mex.),  
Eugenio Báez (Par.),  
Homero Bagnulo (Uru.),  
Fernando Baquero (Esp.),  
Ana Campuzano de Rolón (Par.),  
Humberto Correa (Uru.),  
Kalil Farhat (Bra.),  
Eduardo Gotuzzo (Per.),  
Manuel Guzmán Blanco (Ven.),  
Raúl Istúriz (Ven.),  
Jaime Labarca (Chl.),  
Carla Odio (CRC),  
David Paterson (EUA),  
Valeria Prado (Chl.),  
Walter Pedreira (Urg.),  
John Quinn (EUA),  
Flávia Rossi (Bra.),  
Xavier Sáez-Llorens (Pan.),  
María Virginia Villegas (Col.).

### COMITÉ ASESOR NACIONAL

Marta Altschuller (La Plata),  
Eduardo Argüello (BA),  
Guillermo Benchetrit (BA),  
Jorge Benetucci (BA),  
Carlos Barclay (Bariloche),  
Carlos Bergallo (Córdoba),  
Joaquín Bermejo (Rosario),  
Rosa Bologna (BA),  
Pablo Bonvehí (BA),  
Jorge Calabrese (Tres Arroyos),  
Liliana Calanni (Neuquén),

Liliana Clara (BA),  
Jorge Corral (Mar del Plata),  
Jose Luis Corrales (Corrientes),  
Gustavo Costilla Campero (Tucumán),  
Norma Cudmani (Tucumán),  
Ricardo Durlach (BA),  
Amadeo Esposto (La Plata),  
Angela Famiglietti (BA),  
Fabian Fay (Rosario),  
Luis Flynn (Rosario),  
Angela Gentile (BA),  
Jorge Gentile (Tandil),  
Silvia González Ayala (La Plata),  
Carlos Guardiano (BA),  
Gabriel Gutkind (BA),  
Gabriel Levy Hara (BA),  
Ernesto Jakob (Córdoba),  
Héctor Laplumé (BA),  
Gustavo Lopardo (BA),  
Horacio Lopardo (BA),  
Eduardo López (BA),  
Horacio López (BA),  
María José López Furst (BA),  
Guillermo Lossa (Mar del Plata),  
Diego Maurizi (B.Blanca),  
Emilse Méndez (Sta Fe),  
Federico Nicola (BA),  
Rodolfo Notario (Rosario),  
Hugo Paganini (BA),  
Manuel Pizarro (Jujuy),  
Mirta Quinteros (BA),  
Guillermo Rey Kelly (BA),  
Raúl Ruvinsky (BA),  
Jorge San Juan (BA),  
Jorgelina Smayevsky (BA),  
Rolando Soloaga (BA),  
Emma Sutich (Rosario),  
Miguel Tregnaghi (Córdoba),  
Walter Vasen (BA),  
Marta Vergara (Posadas),  
Mario Vilaró (Córdoba).



# Resistencia a antibacterianos en enterococos. Estado actual.

**Horacio A. Lopardo**

Jefe del Servicio de Microbiología del Hospital de Pediatría "Prof Dr Juan P. Garrahan" Prof. Titular de Microbiología Clínica. Facultad de Ciencias Exactas. Universidad Nacional de La Plata.

Los enterococos fueron reconocidos desde 1899 a la vez, como habituales colonizantes del intestino humano y como agentes capaces de producir endocarditis e infección urinaria<sup>1</sup>.

Recién en 1987 se describió su rol como verdaderos patógenos hospitalarios<sup>2</sup>. Previamente se había observado un aumento del aislamiento de estos microorganismos en pacientes hospitalizados, pero se mantenía el criterio de su exclusivo origen endógeno. Se demostró su presencia en el ambiente y en objetos inanimados y se jerarquizó el intestino de los pacientes como reservorio de estos microorganismos en los centros de internación. Como agravante, estos microorganismos presentan una resistencia natural a varios de los antibacterianos (ATB) útiles para el tratamiento de infecciones por gram-positivos (bajos niveles de aminoglucósidos y lincosamidas, trimetoprima-sulfametoxazol (en presencia de folatos) y cefalosporinas).

## RESISTENCIA A BETA-LACTÁMICOS

### Resistencia natural

Los enterococos se consideran ya desde los tiempos de Fleming como naturalmente resistentes, en forma relativa respecto de sus bacterias relacionadas, los estreptococos. Sus PBP presentan menor afinidad por los antibióticos beta-lactámicos, pero normalmente (a excepción de las cefalosporinas y cefamicinas) no llegan a generar valores de CIM superiores al punto de corte farmacológico y por lo tanto no llevarían a comprometer un tratamiento antimicrobiano *in vivo* que no requiera actividad bactericida. En ese caso, los enterococos se comportan como resistentes a la acción bactericida de los beta-lactámicos e incluso de los glucopéptidos<sup>3</sup>. Esto conduce a que en casos como endocarditis, meningitis u osteomielitis se prefiera el uso de combinaciones con aminoglucósidos, las que frecuentemente presentan actividad bactericida.

### Resistencia adquirida

La resistencia adquirida a penicilina y ampicilina puede deberse a alguno de los siguientes dos mecanismos:

(I) producción de beta-lactamasas (poco frecuente).

La resistencia enzimática a la ampicilina o penicilina (por acción de  $\beta$ -lactamasas) fue observada en Texas

a principios de los '80 y se diseminó por varios estados de los EEUU<sup>4,5</sup>. Nuestro país fue uno de los pocos en que aparecieron estas cepas, aunque de un modo más limitado. A lo largo de todo un año, en el Hospital Garrahan detectamos sólo 6 aislamientos pertenecientes al mismo clon que era diferente de los aislados en América del Norte<sup>5,6</sup>. El tratamiento de infecciones producidas por estas bacterias puede encararse reemplazando ampicilina por aminopenicilinas (ampicilina o amoxicilina) + inhibidores de beta-lactamasas (sulbactama, ácido clavulánico) o piperacilina + tazobactama.

(II) Resistencia por modificación del sitio de acción (PBP)

La resistencia a más de 8  $\mu\text{g/ml}$  de penicilina o ampicilina fue un fenómeno observado como esporádico a principios de los '80 en *E. faecium* pero que comenzó a adquirir verdadera importancia a partir de los últimos años de esa década. Esta resistencia no enzimática a las penicilinas ocurre por mutaciones específicas en una de las PBP (PBP 5), lo que le confiere una menor afinidad a estos antibacterianos. Este fenómeno es frecuente en *E. faecium* y *E. raffinosus* y excepcional en otras especies<sup>7</sup>.

Esta resistencia fue estudiada en nuestro laboratorio explicando su posible rol en el fracaso de la acción sinérgica con aminoglucósidos. Se vio que superando o al menos igualando la CIM del beta-lactámico, se podía lograr actividad sinérgica con los aminoglucósidos, a menos que la bacteria presentara un nivel de resistencia a los mismos imposible de alcanzar en el suero del paciente<sup>8</sup>. Se han aislado cepas de *E. faecium* con CIM de penicilina extremadamente elevadas (>128 mg/l), prácticamente imposibles de alcanzar en líquidos biológicos. Una conducta prudente es la de considerar que la resistencia a penicilina con CIM > 8 mg/l implica también resistencia a la actividad sinérgica que se podría obtener combinándola con un aminoglucósido al cual fuera sensible.

Esta resistencia, que se creía natural para *E. faecium* y *E. raffinosus*, se ha demostrado que es adquirida y que hay un porcentaje variable, aunque bajo, de aislamientos de esas especies que presentan sensibilidad a la ampicilina<sup>9</sup>. En nuestro país se calcula en alrededor del 5% para *E. faecium*<sup>10</sup>.

Hay ATB como la piperacilina y el imipenem que presentan

un comportamiento similar al de las aminopenicilinas frente a los enterococos. Sin embargo, imipenem es algo más activo, al menos en pruebas de sensibilidad *in vitro*.

## RESISTENCIA A LOS AMINOGLUCÓSIDOS

### Resistencia natural

La resistencia natural a varios ATB ha representado siempre un problema para el enfoque terapéutico de infecciones enterocócicas severas. En el caso de los aminoglucósidos ella se manifiesta como una resistencia a bajos niveles (CIM = 4-128 mg/l para gentamicina, 64-512 mg/L para estreptomycin) <sup>11</sup>.

### Resistencia adquirida

A estas resistencias naturales se les fueron sumando mecanismos adicionales de resistencia (resistencia adquirida) que, en algunos casos, anulan todas las alternativas terapéuticas, sobre todo cuando los enterococos están involucrados en endocarditis infecciosa. Para esta afección se había estipulado ya en la década del 50 el uso combinado de penicilina y estreptomycin, dado que los antibióticos por separado no resultaban bactericidas <sup>11</sup>.

Esta combinación tiene la ventaja de producir sinergia bactericida en enterococos. Esta propiedad no se modifica cuando se cambia el beta-lactámico por vancomicina o la estreptomycin por gentamicina, siempre y cuando los microorganismos presenten la sensibilidad habitual a estas drogas. Sin embargo, ya en los comienzos de la década del 70 se observó la resistencia a altos niveles de estreptomycin (CIM > 2.000 mg/l) en cepas de *E. faecalis*, y, posteriormente, a altos niveles de gentamicina (CIM > 500 mg/l) <sup>12</sup>. Esta resistencia elevada, de origen enzimático se da por modificación de los aminoglucósidos (fosforilación, adenilación o acetilación). Esta modificación de las moléculas de los aminoglucósidos anula la sinergia entre éstos y los beta-lactámicos o los glucopéptidos <sup>13</sup>.

#### Para que exista sinergia:

- El enterococo debe ser sensible a altos niveles de aminoglucósidos
- El nivel de penicilina o ampicilina debe ser igual o mayor que la CIM de estos antibióticos para ese microorganismo.
- El enterococo no debe producir beta-lactamasa.

La resistencia a altos niveles de aminoglucósidos alcanzó niveles más o menos parejos en centros de Buenos Aires a principios de los '90 (alrededor del 40%). Estas cifras difieren según el antibiótico y según la especie: el 38,6% de los aislamientos de *E. faecalis* y el 71% de los de *E. faecium* eran resistentes a gentamicina en 2006; el 26% de los aislamientos de *E. faecalis* y el 82,4% de los de *E. faecium* eran resistentes a estreptomycin en ese mismo año <sup>10</sup>.

## RESISTENCIA A GLUCOPÉPTIDOS

La vancomicina se desarrolló en los años 50 como un agente antimicrobiano activo frente a gram positivos y, sobre todo, frente a los estafilococos productores de  $\beta$ -lactamasas. El desarrollo de los nuevos ATB con menos efectos indeseables limitó su uso a los casos de alergia a los  $\beta$ -lactámicos. La aparición, en los años 80, de las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina y el aumento en el número de pacientes susceptibles de presentar infecciones por microorganismos gram-positivos, favoreció de nuevo el uso de la vancomicina con menor desarrollo de reacciones alérgicas y toxicidad renal.

Su mayor utilización en clínica humana y el empleo de glucopéptidos (avoparcina) en el engorde de animales de granja aparentemente llevaron a la aparición de la resistencia a vancomicina en enterococos <sup>14</sup>.

La resistencia a los glucopéptidos en *Enterococcus* ocasiona la pérdida de una importante alternativa terapéutica en un género que, de por sí, presenta resistencia intrínseca a muchos ATB y que muestra una gran capacidad para adquirir nuevas resistencias. Además, no debe olvidarse la posibilidad de que se extienda la transferencia *in vivo* de esta resistencia a microorganismos del género *Staphylococcus*, hecho que ya se ha detectado en unas pocas cepas en los EEUU <sup>15</sup>.

La resistencia a vancomicina (VAN) apareció en Europa a fines de los '80 <sup>16,17</sup>. Su diseminación en los EEUU en la década siguiente alcanzó niveles alarmantes. Mientras que en Europa la transmisión intrahospitalaria había sido despreciable y se registraba la aparición de múltiples clones de origen animal, en los EEUU la diseminación fue eminentemente nosocomial. Esta resistencia tardó casi diez años en aparecer en nuestro país después de su primera descripción en Europa <sup>18</sup> y llegó a presentar una prevalencia de colonización de más del 5% en hospitales del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires <sup>19</sup>.

Su frecuencia como microorganismos colonizantes intestinales al igual que como infectantes creció en forma sostenida desde entonces (desde un 1% en 1998 hasta un 10,3% en 2007) <sup>10</sup>.

Este hecho apareció como un nuevo problema ya que se sumó a la ya conocida resistencia natural que presentan estos microorganismos y a su tendencia a adquirir marcadores genéticos que pueden comprometer su sensibilidad a otros ATB. Si bien primariamente se describió en *E. faecalis* y *E. faecium* en Estados Unidos y Europa, actualmente ha sido observada también en otras especies.

En el mundo se reconocieron distintos marcadores genéticos determinantes de resistencia a glucopéptidos: *vanA* (resistencia a más de 512  $\mu$ g/ml de vancomicina y resistencia a teicoplanina), *vanB*, *vanC*, *vanD*, *vanE*, *vanG* y *vanL* (Tabla 1). *VanC* es propio de las especies *E. gallinarum* y *E. casseliflavus* y se trata de una resistencia natural a muy bajos niveles de vancomicina (CIM = 8-16  $\mu$ g/ml). Hasta ahora, *vanA* y *vanB* son los determinantes genéticos de mayor interés epidemiológico. En la Argentina, desafortunadamente el genotipo más frecuente es el *vanA*, inducible y generador de resistencia a teicoplanina y

**Tabla 1: Resistencia a gluco péptidos**

Determinante genético (20,21)	Resistencia		
	Vancomicina	Teicoplanina	Transferible
van A	R (alto nivel)	R	Sí
van B	R (bajo nivel)	S	Sí
van C <sub>1</sub> , van C <sub>2</sub> , van C <sub>3</sub> ,	R (bajo nivel)	S	No (natural en especies móviles)
van D	R (bajo nivel)	S	No
van E	R (bajo nivel)	S	No
van G	R (bajo nivel)	S	No
van L	R (bajo nivel)	S	No

a altos niveles de vancomicina (*Tabla 2*). Datos nacionales indican que la resistencia a vancomicina se da en mayor medida en *Enterococcus faecium*, especie que presenta casi en forma excluyente el fenotipo VanA<sup>10</sup>.

#### Prevención y control de EVR en el hospital

Las medidas que deberían adoptarse en los hospitales, según las diferentes circunstancias por las que atraviesa cada uno de ellos pueden resumirse en la tabla 2<sup>22</sup>.

#### Estudios de colonización rectal con EVR

Se ha demostrado que la vigilancia activa de colonización con EVR en áreas de riesgo resulta costo-efectiva y que es capaz de limitar sensiblemente la presencia de estos patógenos en los centros de internación siempre que se acompañe de prácticas eficientes de aislamiento y cohortización de los pacientes colonizados.<sup>23</sup>

En el Hospital Garrahan, con una estrategia especialmente diseñada para las características especiales de este hospital, hemos podido mantener los niveles de colonización dentro de valores casi constantes (sin diferencias significativas entre 2002 y 2007) a lo largo de los últimos años. Las infecciones invasivas por EVR también se mantuvieron dentro de valores constantes (media de 4,7 y rango de 2 a 8)<sup>22</sup>.

#### ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS PARA INFECCIONES POR ENTEROCOCOS MULTIRRESISTENTES

Al margen de las posibilidades que parecen ofrecer algunas drogas en experimentación, no son muchas las opciones válidas para el tratamiento de infecciones graves por *Enterococcus faecium* (VREfm) resistente a vancomicina, ampicilina y a altos niveles de aminoglucósidos. Como agravante, la mayoría de los pacientes infectados con VREfm presentan enfermedades debilitantes, largos períodos de internación y múltiples tratamientos con antibióticos por otras causas.

Históricamente se ha minimizado el rol de los enterococos como agentes causales de infecciones graves. No obstante,

algunos autores han comprobado que la mortalidad asociada a bacteriemia por VREfm podía llegar a más de un 70% y que en la mitad de esos casos esa mortalidad era directamente atribuible a la bacteriemia<sup>24</sup>.

Es importante diferenciar las alternativas recomendadas para infecciones severas, de opciones para infecciones urinarias y de los intentos fallidos realizados para poder descolonizar a los enterococos del tracto intestinal de los portadores.

En infecciones urinarias por VRE es posible el uso de nitrofurantoína, al menos en los casos en que la localización sea baja. La totalidad de las cepas de *E. faecalis* estudiadas eran sensibles a este antibiótico (CIM  $\leq 32 \mu\text{g/ml}$ ), mientras que muy pocas cepas de *E. faecium* presentaban sensibilidad disminuida (CIM =  $64 \mu\text{g/ml}$ )<sup>25</sup>. Otras alternativas son ampicilina para infecciones urinarias por *E. faecalis* y otras especies distintas de *E. faecium*, vancomicina y nuevas fluoroquinolonas más activas frente a gram-positivos (levofloxacina, o moxifloxacina). Generalmente se admite que las infecciones graves por enterococos (especialmente las endocarditis), deben ser tratadas con la combinación de un beta-lactámico activo (penicilinas, aminopenicilinas o acilureidopenicilinas) o un gluco péptido con un aminoglucósido.

La inmensa mayoría de las cepas de *E. faecalis* y otras especies distintas de *E. faecium* continúan siendo sensibles a penicilina y aminopenicilinas a pesar de adquirir resistencia a gluco péptidos. En infecciones por estas especies cuando presentan resistencia a vancomicina, el único inconveniente estaría en la presencia simultánea también de resistencia a gentamicina y estreptomina, dado que esto impediría la sinergia con ampicilina. Recientemente, un trabajo multicéntrico español no azarizado, observacional, de tratamiento de 43 pacientes con endocarditis con ampicilina + ceftriaxona documentó cifras de curación alentadoras<sup>26</sup>. Para VREfm sensible a altos niveles de aminoglucósidos y resistente

**Tabla 2: Medidas para reducir la diseminación intrahospitalaria de enterococos resistentes a vancomicina (ERV)**

<b>Medidas de control</b>	<b>Hospitales sin ERV</b>	<b>Hospitales con baja prevalencia de ERV</b>	<b>Hospitales con alta prevalencia de ERV</b>
Controlar el uso de ATB, incluyendo vancomicina	Sí	Sí	Sí
Programas de educación para el personal	Sí	Sí	Sí
Determinar la resistencia a vancomicina de todos los enterococos aislados de materiales clínicos	Sí	Sí	Sí
Cultivos de prevalencia	En forma semestral o anual en todo el hospital	Cultivar a los pacientes de la sala en que se detecta un portador (vigilancia pasiva) y en salas de alto riesgo. Realizar cortes semestrales de todo el hospital	Sólo cortes periódicos
Reconocimiento de portadores en las admisiones	Reconocimiento de pacientes provenientes de otros hospitales (vigilancia activa) (1)	Reconocimiento de portadores en las readmisiones y en los pacientes provenientes de hospitales de alta prevalencia (vigilancia pasiva)	Sólo en áreas de alto riesgo.
Medidas de aislamiento de pacientes	Sólo en los casos positivos de (1)	Aislamiento	Cohortización
Uso de guantes	Precauciones estándar	Usar guantes para cada paciente	Usar guantes para cada paciente
Uso de camisolines	Precauciones estándar	Sólo si el contacto es importante	No parece tener demasiado beneficio
Lavado de manos	Precauciones estándar	Utilizar antiséptico	Utilizar antiséptico
Equipos individuales para pacientes colonizados	No	Equipos individuales o para una cohorte de portadores	Equipos individuales o para una cohorte de portadores
Discontinuar las precauciones	No aplicable	Se requiere de 3 cultivos negativos consecutivos en el término de al menos 3 semanas	Se requiere de 3 cultivos negativos consecutivos en el término de al menos 3 semanas
Limpieza de las habitaciones	Utilizar procedimientos estándar	Enfatizar la importancia de la limpieza y desinfección	Enfatizar la importancia de la limpieza y desinfección

a ampicilina se ensayaron combinaciones triples que asociaban un beta-lactámico con un glucopéptido y con gentamicina. Estas combinaciones que parecían efectivas por ensayos *in vitro*, no lograron prevenir la aparición de subpoblaciones resistentes en endocarditis experimental<sup>27</sup>. El cloranfenicol fue utilizado como monodroga en este contexto, con algunos éxitos pero con aproximadamente un 50% de fallas<sup>28</sup>. Quinupristina/dalfopristina, una combinación de estreptograminas A y B, demostró tener una buena actividad *in vivo* frente a VREfm. Desafortunadamente no resultó ser activa frente a *E. faecalis* y además se detectaron cepas de *E. faecium* con resistencia adquirida a esta combinación<sup>29,30,31</sup>.

Daptomicina, un lipopéptido cíclico de reciente lanzamiento en la Argentina, es un antibiótico indicado para el tratamiento de infecciones graves por ERV<sup>32</sup>.

Se ha visto que, por su mecanismo de acción complejo, la resistencia experimental es difícil de lograr. No obstante, se han detectado casos de resistencia *in vivo* tanto en estafilococos como en enterococos<sup>33</sup>. Si bien los resultados iniciales en endocarditis experimentales por *E. faecium* y *E. faecalis* no fueron alentadores, usando concentraciones más elevadas (6 mg/kg) se lograron mejores resultados. Daptomicina, al menos *in vitro*, ha manifestado actividad sinérgica con rifampicina y ampicilina para EVR. Una revisión sistemática de casos en humanos y animales ha mostrado que aún sola, la daptomicina, aparece como una alternativa promisoriosa para el tratamiento de endocarditis por ERV<sup>34</sup>.

Linezolid es una oxazolidinona que actúa inhibiendo la síntesis de proteínas en un paso que no es compartido por otros antibióticos. De este modo, la aparición de resistencia sólo va a estar ligada a su uso. De hecho existen muy pocos casos documentados de resistencia a linezolid en enterococos y parece que su número no tiende a aumentar significativamente en el tiempo<sup>35,36</sup>.

Su utilización exitosa en endocarditis experimental por VREfm ha llevado a su uso *in vivo* en esta patología. Sorpresivamente, revisando los casos tratados con esta droga, que resulta bacteriostática para los enterococos, se vio que en conjunto se obtuvo un 75% de cura<sup>37</sup>.

Resumiendo, los enterococos son patógenos oportunistas, en algunos casos de segunda línea, pero en otros habría que considerarlos como microorganismos de cuidado y de difícil tratamiento. Presentan varios factores de virulencia, una resistencia natural bastante frondosa y adquieren marcadores de resistencia que los convierten en bacterias multirresistentes. Las alternativas más eficaces parecen ser las combinaciones de beta-lactámicos o glucopéptidos sumados a los aminoglucósidos cuando no lo impiden los mecanismos de resistencia específicos. Cuando las cepas son multirresistentes es necesario echar mano a los nuevos ATB disponibles (linezolid o daptomicina) o a nuevas combinaciones.

## Bibliografía

- Murray, B.E. Clin Microbiol. Rev (1990); 3: 45-65.  
Zervos MJ y cols. Ann.Intern.Med (1987); 106: 687-691.  
Kernodle DS. Mechanisms of resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics. p.609-620 En: Fischetti VA, Novick RP, Ferretti JJ, Portnoy DA, Rood JI (ed) Gram-positive pathogens. ASM Press, 2000.  
Murray BE y Mederski-Samoraj B. J. Clin. Invest. (1983); 72: 1168-1171.  
Murray BE y cols. J.Infect.Dis (1991); 163: 780-785.  
Murray BE y cols. Antimicrob.Agents Chemother (1992); 36: 230-232  
Rice LB y cols. Antimicrob. Agents Chemother. (2004); 48: 3028-3032.  
Lopardo H y cols. Chemotherapy (1995); 41: 165-171.  
Grayson ML y cols. Antimicrob. Agents Chemother (1991);35:2180-2184.  
Corso A. Comunicación personal: Datos de WHONET Argentina, 2009.  
Moellering R y cols. Clin Rev (1970); 18: 445.  
Standiford HD y cols. Arch Intern Med (1970); 126: 255-259.  
Shaw KJ y cols.Microbial Rev (1993); 57: 138-63.  
Feinman SE. ASM News (1998); 64: 24-30.  
Tenover FC. Clin Microbiol Newsl (2005); 27: 35-40.  
Uttley AHC y cols. Lancet (1988) ; i: 57-58.  
Leclercq R y cols. N Engl J Med (1988); 319: 157-161.  
Marín ME y cols. Clin. Infect. Dis (1998); 26: 235-236.  
Lopardo HA y cols. One-day prevalence study on colonization with vancomycin-resistant enterococci in intensive care units of Buenos Aires City. En: Martín DR, Tagg JR (ed) Streptococci and streptococcal diseases: entering the new millenium. (Proceedings of the XIV Lancefield Symposium of Streptococcus and Streptococcal Diseases, Auckland, New Zealand, 1999). p. 259 - 261, Securacopy Book, New Zealand, 2000.  
Woodford N. Microb Drug Resist (AÑO);7: 229-236  
Boyd DA y cols. Antimicrob Agents Chemother (2008); 52: 2667-72.  
Lopardo H y cols. Medicina Infantil (2008); 15: 114-120.  
Price CS y cols. Clin Infect Dis (2003); 37: 921-929  
Edmond MB y cols. Clin Infect Dis (1995); 20: 1126-33.  
Zhanell GGY cols. Antimicrob. Agents Chemother 2001; 45: 324-6.  
Gavalda J y cols. Ann Intern Med (2007); 146: 574-579.  
Caron F y cols. J Infect Dis (1995) ; 171: 106-12.  
Norris AH y cols. Clin Infect Dis (1995); 20: 1137-40.  
Chow JW y cols. Clin Infect Dis (1997); 24: 91-2  
Sahgal VS y cols. Microb Drug Resist (1995); 1: 245-7.  
Dever LL y cols. Microb Drug Resist (1996); 2: 407-13.  
Hernández Martí V y cols. Rev Esp Quimioterap (2007); 20: 261-76.  
Sabol K y cols.Antimicrob Agents Chemother (2005); 49: 1664-65.  
Falagas ME y cols. J Antimicrob Chemother (2007); 60: 7-19.  
Jones RN y cols. Diagn Microbiol Infect Dis (2009); 64: 191-201.  
Prystowsky J y cols. Antimicrob Agents Chemother (2001); 45: 2154-6  
Jasovich A y cols. Rev. Arg. Microbiol. (2008); 40: 204-207.



# Las bacterias se organizan: ¿comunidades simples o complejas?

**Gustavo Vazquez y Alicia Farinati**

Cátedra de Microbiología. Facultad de Medicina de la Universidad del Salvador (BA)

## Introducción

Desde que empezó a desarrollarse la microbiología, los investigadores han podido observar los microorganismos libres que obtenían de diversos medios naturales y más adelante investigarlos a partir de los que podían hacer crecer en medios de cultivo artificiales, preparados en el laboratorio.

Hace cerca de un siglo que la mayoría de los trabajos microbiológicos se basan en las propiedades de cultivos puros de microorganismos que además, desarrollan en condiciones que actualmente llamamos planctónicas, o sea como unicelulares de vida libre. Pero en realidad, los cultivos puros y planctónicos no existen en el medio natural, sino que los microorganismos se combinan en grandes colonias limosas, denominadas biopelículas, donde los diversos tipos celulares establecen relaciones y dependencias. La habilidad de formar estas biopelículas, alguna vez considerada dominio de pocas especies, ahora se reconoce como una característica universal atribuible a la casi totalidad de las especies bacterianas. Es por esto que el crecimiento en comunidades representa la forma habitual de vida de las bacterias en la naturaleza.<sup>1-3</sup>

Actualmente se reconoce que las biopelículas generan un impacto importante en diversos ambientes desde tuberías de distribución de agua, equipamiento de uso hospitalario hasta dispositivos implantados en pacientes. Esto sumado a lo dicho anteriormente que las biopelículas es la forma de vida predominante en las bacterias ha incrementado el interés por investigar a todos los aspectos del desarrollo y mantenimiento de estas comunidades bacterianas, al punto de que la enorme mayoría de los grupos de investigación en microbiología, están incorporando en sus tareas de investigación el estudio de las biopelículas. Esto ha llevado a un desarrollo rápido del conocimiento sobre las biopelículas de muy variadas especies bacterianas.

Lo que se ve de estos estudios es que las vías utilizadas para erigir estas comunidades son muy diversas, varían enormemente entre diferentes especies y su desarrollo es dependiente de las condiciones ambientales. A pesar de esto, hay características comunes con respecto al desarrollo de biopelículas:

- 1) Las células que constituyen estas comunidades se mantienen unidas por una matriz extracelular compuesta por exopolisacáridos (EPS), proteínas y algunas veces ácidos nucleicos<sup>4-6</sup>.
- 2) El desarrollo de la biopelícula ocurre como respuesta a señales extracelulares tanto ambientales como producidas por las bacterias mismas<sup>7-8</sup>.
- 3) Esta estructura protege a las bacterias de una variedad muy grande de cambios ambientales o factores de estrés, como pueden ser la aplicación de antibióticos<sup>9</sup>, la presencia de predadores o competidores<sup>10</sup> y la respuesta inmune<sup>11-13</sup>.

Para el estudio de las biopelículas, se aplican una amplia gama de técnicas de cultivo, microscopía y moleculares. Las primeras dos pueden ser agrupadas en 4 sistemas generales a saber:

- 1) **Sistemas de *flow cell*** o cámaras de flujo<sup>14-15</sup>: son pequeñas cámaras formadas por superficies transparentes que sirven de soporte para la formación de las biopelículas y los hace ideales para observaciones a través de la microscopía láser confocal. La otra gran ventaja de estos sistemas es que estas cámaras están construidas de tal forma que permiten la alimentación continua de la biopelícula con medios de cultivo, por lo cual se pueden hacer estudios de desarrollo de biopelículas en condiciones de incubación estáticas (sin flujo de medio) o dinámicas (con flujo de medio)
- 2) **Sistemas de placas de microtitulación**<sup>16-17</sup>: son sistemas basados en el cultivo en batch de biopelículas, utilizando como soporte los pocillos de las placas de microtitulación. Debido a que en cada placa hay una gran cantidad de estos pocillos (desde 20 a 96), se pueden hacer análisis

de una gran cantidad de variables experimentales a la vez (desde condiciones de cultivo, tratamientos, hasta caracterización de mutantes).<sup>18-22</sup>

3) Sistemas dinámicos de incubación *in vitro*. Son sistemas que involucran el desarrollo de biopelículas en tuberías de plástico o de diferentes materiales, que funcionan como soporte. El cultivo de la biopelículas se realiza en condiciones de flujo de fase líquida (similar a lo que ocurriría en una tubería de transporte de productos líquidos).

4) Sistemas de visualización de cultivos. En este caso se utilizan dos aproximaciones, primero el estudio de las películas que se forman en la interfase aire-líquido de un cultivo que está crecido en condiciones estáticas<sup>23-25</sup>; el segundo es el estudio de la morfología de las colonias que crecen en la superficie del agar<sup>26</sup>. En este último caso, se considera que algunas morfologías de colonias representan un símil a las complejas estructuras tridimensionales observadas en una biopelícula y se ha demostrado que es dependiente de la composición de EPS. Estos sistemas (junto a los de placas de microtitulación) funcionan muy bien para realizar estudios a gran escala para detectar diferentes tipos de mutantes de interés.

Gracias a las técnicas de biología molecular (en combinación con los sistemas antes mencionados) continuamente se descubren nuevos genes cuya expresión se considera esencial para el desarrollo, mantenimiento y disolución de las biopelículas. Pero, a pesar de este continuo avance de la genética de este proceso, todavía poco se sabe sobre los mecanismos íntimos involucrados en la formación del biofilm y en el surgimiento de sus diferentes propiedades. Es por esto que se considera que la naturaleza de todo este proceso es compleja y multifactorial.

Un de los aspectos que ha sido elucidado a través de los años, es la composición de la biopelícula. En general, varía en función del sistema en estudio pero el componente mayoritario de la biopelícula es el agua, que puede representar hasta un 97% del contenido total. Además de agua y de las células bacterianas, la matriz de la biopelícula es un complejo formado principalmente por EPS cuya composición química varía de acuerdo a las especies estudiadas y/o condiciones de cultivo o ambientales<sup>27</sup>. En menor cantidad se encuentran otras macromoléculas como proteínas, ADN y productos diversos procedentes de la lisis de las bacterias en el interior del biofilm<sup>15</sup>.

### **Etapas en el proceso de formación de la biopelícula.**

El desarrollo de las biopelículas es un proceso en el cual las bacterias sufren un cambio genéticamente controlado de estilo de vida, pasando de un estadio unicelular nómada a uno sedentario multicelular. Ya en este estado, el crecimiento subsiguiente da como resultado una comunidad altamente estructurada y también da lugar a un proceso de diferenciación celular.

En base a todos los estudios efectuados sobre estas comunidades, se ha llegado a un modelo universalmente aceptado de desarrollo de las biopelículas (**Figura 1**).

Este modelo puede ser ajustado de acuerdo a si el estadio unicelular de las bacterias es móvil o inmóvil<sup>28</sup>.

La etapa inicial del proceso de formación de la biopelícula es la **adherencia sobre una superficie**. El contacto inicial de las bacterias con una superficie usualmente conlleva a una adhesión transitoria que puede llevar tanto una asociación estable célula-superficie y con esto desencadena el proceso de formación de biopelículas (**adhesión irreversible**) o las bacterias se despegan y retornan a su existencia planctónica (**adhesión reversible**).

**Papel de la motilidad bacteriana:** En esta etapa, de unión a la superficie, es donde la movilidad o inmovilidad de la bacteria juega un rol muy importante. En el caso de las bacterias inmóviles, como los cocos Gram positivos (estafilococos y estreptococos) y micobacterias, cuando las condiciones son propicias para comenzar el desarrollo de las biopelículas, las bacterias libres incrementan la expresión de adhesinas en su superficie. Estas adhesinas promueven un aumento de la capacidad de adherencia célula-célula y célula-superficie<sup>29</sup>. Con esto aumentan su capacidad de pegarse a superficies y como también comienzan a dividirse las células hijas se extienden alrededor del sitio de unión, conectadas todas entre sí. Estas adhesinas, son proteínas de superficie, varias de ellas identificadas como AtIe, Bap y Esp<sup>30-32</sup> y en combinación con el comienzo de la producción de exopolisacáridos (EPS) dan inicio a la formación de biopelículas en las bacterias inmóviles<sup>29,33</sup>. En el caso de las bacterias móviles como las Gram negativas (*Pseudomonas aeruginosa*, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Salmonella Enterica*), cuando las condiciones favorecen la formación de biopelículas, las bacterias móviles sufren un dramático cambio en su estilo de vida, perdiendo todos los elementos de motilidad. Pero por otro lado se ha demostrado que los flagelos, las fimbrias de tipo I, IV y los curli son importantes para la etapa de adherencia primaria ya que las mutantes que carecen de estas proteínas, son defectuosas en la formación de biopelículas<sup>19,20,34</sup>. La motilidad aparentemente ayuda a la bacteria a alcanzar la superficie y contrarrestar las repulsiones hidrofóbicas. Esto se ha comprobado con mutantes inmóviles de *Listeria monocytogenes* (que carecen de flagelos). En este caso se puede "complementar" el movimiento por un proceso de centrifugación que "dirige" a las células hacia una superficie, facilitando su proceso de adhesión y esto restaura su capacidad de formar biopelículas<sup>34</sup>.

**Síntesis del EPS:** Después que las células se adhieren a una superficie, comienza la síntesis de EPS que va derivar en la formación de la matriz extracelular. En paralelo, las bacterias primero se dividen sobre el plano de la superficie formando una etapa de **monocapa** y luego con el aumento de la capacidad de asociarse célula-célula se dividen hacia arriba del plano de la monocapa, formando **microcolonias**.

En una etapa posterior las bacterias comienzan a secretar mayor cantidad de EPS, constituyendo la matriz de la

biopelícula y formando unas estructuras similares a setas, entre ellas, se observa la presencia de canales. Esta etapa se denomina **maduración** y se caracteriza por poseer una estructura tridimensional característica (Figura 2). La composición del EPS es diferente en cada especie bacteriana y varía desde alginato en *P. aeruginosa*, celulosa en *Samonella typhimurium*, un exopolisacárido rico en glucosa y galactosa en *V. cholerae*, poli-N-acetilglucosamina en *Staphylococcus aureus* y *Acinetobacter* spp., etc. Además, estudios recientes han puesto de manifiesto que incluso una misma especie bacteriana, dependiendo de las condiciones ambientales en las que se encuentre, puede producir diferentes tipos de EPS. Así, algunas cepas de *P. aeruginosa* son capaces de producir además de alginato un polisacárido rico en glucosa que forma parte de una biopelícula formada en la interfase medio de cultivo-aire, que se ha denomina "película".

La matriz extracelular funciona como principio organizador que permite la construcción de estas comunidades bacterianas, dentro de las cuales se observa que ocurre una extensiva diferenciación celular, manifestada, entre otras cosas, por las diferentes morfologías celulares visualizadas a través de microscopía o por el hecho de que las bacterias móviles, pierden su motilidad.

Finalmente, algunas bacterias de la matriz de la biopelícula se liberan de la misma para poder colonizar nuevas superficies, cerrando el proceso de desarrollo de formación de la biopelícula. Esta liberación de las bacterias desde la biopelícula se denomina **dispersión** y es el proceso que menos se conoce. El proceso de inserción de elementos parece ocurrir aleatoriamente en la población con una frecuencia de  $10^{-6}$  y produce bacterias deficientes en la síntesis del EPS y por tanto deficientes en la formación de la biopelícula. Esto permite a las bacterias mantener un pequeño porcentaje de la población incapaz de sintetizar el EPS y poder escapar de la comunidad<sup>35</sup>. Otra alternativa descrita en *S. aureus* consiste en la obtención de variantes deficientes en la formación de la biopelícula debido a la eliminación de una isla de patogenicidad que contiene elementos esenciales para el proceso de formación de la comunidad<sup>36</sup>. En *Actinobacillus actinomycetecomitans* se ha descrito una actividad enzimática, denominada dispersina que degradan de forma específica el EPS de la matriz extracelular. La presencia, en distintos genomas, de hipotéticas proteínas (endoglucanasas), que podrían ser responsables de una función similar, sugiere que la degradación controlada del EPS puede representar un mecanismo regulado de liberación de bacterias de la biopelícula<sup>37-39</sup>.

Todos estos estadios, están genéticamente definidos y se correlacionan con la progresión temporal de las biopelículas. Cabe destacar que la producción de EPS ocurre en todos estas fases por la que atraviesa la formación de biopelículas.

Si bien los primeros avances en el estudio de los mecanismos moleculares del establecimiento de estas comunidades se elucidaron con el grupo de bacterias

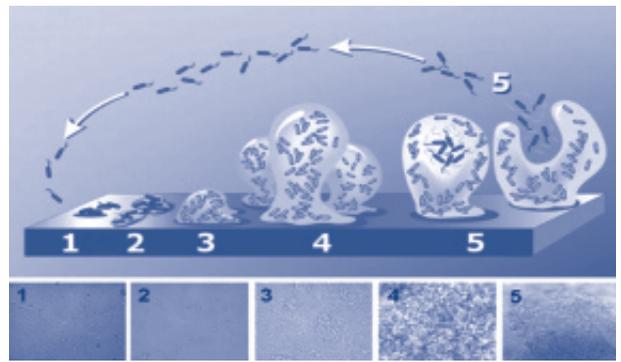


Figura 1. Estadios de formación de biopelículas

- 1) Adherencia
- 2) Monocapa
- 3) Microcolonia
- 4) Maduración
- 5) Dispersión

Gram negativas móviles<sup>16,18,19,20,21</sup>, se puede postular que tanto bacterias inmóviles como móviles progresan de forma similar en cuanto a la formación de biopelículas. Lo que va variando, de especie en especie, son los mecanismos regulatorios involucrados en todo el proceso.



Figura 2. Estructura de una biopelícula madura

### Biopelículas e infección

Como hemos descrito anteriormente, las biopelículas bacterianas afectan una gran variedad de aspectos de nuestra vida. En algunos casos este impacto es benéfico para nosotros, ya que ciertas biopelículas tienen un papel protector dentro de nuestro organismo. Por ejemplo, las comunidades de lactobacilos presentes en la vagina fermentan el glucógeno producido por las células epiteliales (al ser inducidas por los estrógenos), produciendo ácidos que disminuyen el pH vaginal y previenen de esa manera la colonización por microorganismos patógenos. La desaparición de esta biopelícula con la consiguiente neutralización del pH suele venir acompañada del desarrollo de microorganismos patógenos como *Gardnerella vaginalis* y otros

microorganismos anaerobios. Otro ejemplo de biopelícula beneficiosa es la placa formada sobre la superficie de los dientes, que protegen frente a la colonización por otros patógenos exógenos. Este biopelícula suele estar compuesto en una persona por 20-30 especies bacterianas distintas, entre las que invariablemente destacan en número los estreptococos y *Actinomyces spp.* Las bacterias de la placa dental viven en equilibrio mientras las condiciones externas se mantengan constantes. Una persona que consuma muchos alimentos o bebidas ricas en azúcares, favorecerá el desarrollo de especies bacterianas que fermentan los azúcares, desequilibrando la población bacteriana y favoreciendo el desarrollo de especies como *Streptococcus mutans* y *Lactobacillus spp.*, que producen ácidos que disuelven el esmalte protector de los dientes. La consecuencia final es el desarrollo de las dos infecciones más prevalentes en el hombre, la caries y la periodontitis. Pero hay muchos aspectos en donde la presencia y actividad de la biopelícula resulta problemática y por eso debemos controlarlas. Estas actividades nocivas resultan de la resiliencia que poseen estas comunidades hacia los diferentes tipos de tratamientos que se pueden aplicar para tratar de eliminarla<sup>40</sup>.

Como mecanismo general, esta capacidad de resistencia surge dentro de estas comunidades bacterianas por la enorme variación fenotípica existente y por lo tanto su erradicación va ser reflejo de la susceptibilidad de los fenotipos más resistentes. Por lo tanto, para poder explicar esta capacidad recalcitrante hacia todo tipo de agente de eliminación de las biopelículas, debemos plantear hipótesis de trabajo más radicales, como por ejemplo considerar que una mayoría de células que han sido dañadas parcialmente cometan suicidio (via apoptosis) y en esta forma proveen protección a aquellas que no han sido dañadas en absoluto ("comportamiento altruista"). Una segunda explicación, como mecanismo general de respuesta al estrés, es la presencia de células persistentes dentro de la biopelícula. Estas, tienden a adoptar un modo de vida ya conocido: formación de células viables no cultivables, que representa un estado de quiescencia. Estos estados de resistencia son conocidos por su capacidad para soportar diferentes tipos de biocidas y "despertarían" de su estado de hibernación una vez que el medio fuera apto y rico en nutrientes. Una hipótesis más reciente sugiere que señales extracelulares llamadas "alarmonas", liberadas de células muertas recientemente puedan empezar a enlistar a otras células hacia los estados de resistencia mencionados anteriormente. Por lo tanto, células embebidas muy profundamente en la biopelícula, puede ser alertadas para entrar en estos estados de resistencia por aquellas células de la periferia de la comunidad que murieron por la aplicación del agente biocida<sup>41</sup>.

Con respecto a la salud humana, esta capacidad recalcitrante se manifiesta como resistencia hacia la respuesta inmune del huésped y/o hacia los antibacterianos aplicados para tratamientos contra la invasión bacteriana. Esta propiedad hace que se asocien a las biopelículas bacterianas con procesos infecciosos. (Tabla 1)<sup>42-43</sup> y las características de

esta asociación son:

1. Colonización de sustratos por bacterias adhesivas formadoras de biopelícula.
2. Presencia de un biomaterial, tejido dañado, o sustrato de tejido relativamente acelular.
3. Iniciación de la infección por pequeños inóculos bacterianos.
4. Resistencia mediada por la biopelícula a los mecanismos de defensa del huésped y a la terapia antibiótica.
6. Infecciones persistentes por resistencia al tratamiento antimicrobiano.
7. Presencia de inflamación y necrosis del tejido celular dañado por la presencia de la biopelícula,
8. Alteración de la respuesta mediada por células y posiblemente humoral del huésped<sup>42,44</sup>.

Ver tabla 1

### Biopelículas y resistencia a los antimicrobianos (ATM).

La característica que mejor distingue las infecciones crónicas relacionadas con biopelículas de las infecciones agudas es su reducida respuesta a tratamientos con antimicrobianos<sup>45</sup>. Mientras que las infecciones agudas pueden ser eliminadas tras un breve tratamiento ATM, las infecciones por biopelículas normalmente no consiguen ser completamente eliminadas, producen episodios recurrentes. Esto se debe a que las bacterias dentro de la biopelícula pueden ser hasta 1.000 veces más resistentes a los antibióticos que esas mismas bacterias planctónicas crecidas en medio líquido<sup>9,46,47</sup>.

Más allá del mecanismo general de "resiliencia" descrito anteriormente, las bases moleculares de la resistencia a los ATM en biopelículas se están aún investigando, pero los mecanismos genéticos de la misma caen en dos grandes grupos de factores : aquellos que generan resistencias innatas y los que generan resistencias inducidas<sup>9,46</sup>.

Los factores que generan resistencias innatas se activan como parte de los mecanismos que desembocan en la formación, desarrollo y fisiología de las biopelículas. Entre estos mecanismos tenemos:

1. La barrera de difusión física y química a la penetración de los ATM que constituye la matriz de extracelular de la biopelícula. Sin embargo, diferentes estudios en los que se ha medido la penetración de los ATM en las biopelículas de *P. aeruginosa* han mostrado que la matriz de la biopelícula altera la velocidad de penetración de los ATM (las fluoroquinolonas penetran rápidamente y los aminoglucósidos más lentamente), pero en principio todos los ATM ensayados en biopelículas de esta bacteria son capaces de penetrar hasta el interior de la misma en unas horas y alcanzar concentraciones que son biocidas para las formas planctónicas.
2. El crecimiento ralentizado de las bacterias de la biopelícula debido a la limitación de nutrientes y de oxígeno, lleva a un cambio de la actividad metabólica,

**Tabla 1. Lista parcial de infecciones humanas en las que están involucrados biopelículas bacterianas<sup>42</sup>**

<b>Infección o enfermedad</b>	<b>Especie bacteriana formadora de biopelícula</b>
Caries dental	Cocos Gram positivos acidogénicos (ej. <i>Streptococcus</i> )
Periodontitis	Bacterias anaeróbicas orales Gram negativas
Otitis media	Cocos Gram positivos (ej. estafilococos)
Infecciones del músculo-esquelético	Estreptococos Grupo A
Fascitis necrotizante	Cepas no tipables de <i>Haemophilus influenzae</i> y cocos Gram positivos
Osteomielitis	Varias especies bacterianas y fúngicas, generalmente mezcladas
Prostatitis bacteriana	<i>E. coli</i> y otras bacterias Gram negativas
Neumonía por fibrosis quística	Estreptococos del grupo viridans
Meloidosis	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Burkholderia cepacia</i>
Endocarditis de la válvula nativa	<i>Pseudomonas pseudomallei</i>
<b>Infecciones nosocomiales</b>	
Neumonía (cuidados intensivos)	Bacilos Gram-negativos
Suturas	<i>Staphylococcus epidermidis</i> y <i>S. aureus</i>
Orificios de salida	<i>S. epidermidis</i> y <i>S. aureus</i>
Vías arteriovenosas	<i>S. epidermidis</i> y <i>S. aureus</i>
Bucles esclerales	Cocos Gram positivos
Lentes de contacto	<i>P. aeruginosa</i> y cocos Gram positivos
Cistitis por catéteres urinarios	<i>E. coli</i> y otros bacilos Gram negativos
Peritonitis por diálisis peritoneal	Una variedad de bacterias y hongos
DIU	<i>Actinomyces israelii</i> y muchos otros
Tubos endotraqueales	Una variedad de bacterias y hongos
Catéteres Hickman	<i>S. epidermidis</i> y <i>Candida albicans</i>
Catéteres centrales venosos	<i>S. epidermidis</i> y otros
Válvulas mecánicas del corazón	<i>S. epidermidis</i> y <i>S. aureus</i>
Injertos vasculares	Cocos Gram positivos
Bloqueo del conducto biliar	Una variedad de bacterias entéricas y hongos
Dispositivos ortopédicos	<i>S. epidermidis</i> y <i>S. aureus</i>
Prótesis del pene	<i>S. epidermidis</i> y <i>S. aureus</i>

que puede hacer ineficaz la acción del ATM.

3. La existencia de microambientes que disminuyan la capacidad biocida o antagonicen con la acción del ATM. En cambio los factores que inducen resistencia, son los generados por la presencia del ATM y en general responden a la activación de respuestas a estrés que provocan cambios en la fisiología de la bacteria y la aparición de un fenotipo específico que activamente combata los efectos negativos de las sustancias antimicrobianas. Entre varios

ejemplos encontramos :

a) Expresión aumentada de bombas de eflujo de nutrientes o del sistema de respuesta a estrés mediada por rpoS<sup>9,46</sup>.

b) En *P. aeruginosa*, la expresión del gen *ndvB* que está involucrado en la síntesis de glucanos periplásmicos y que facilita la resistencia de las biopelículas a 3 diferentes clases de ATM. Aparentemente, el mecanismo de acción es por secuestro de los agentes biocida por parte de los

polímeros de glucosa formados como consecuencia de la expresión de este gen en presencia de los ATM. Cabe destacar que la ausencia de expresión de este gen no altera ni la formación, ni la arquitectura de las biopelículas<sup>48</sup>.

c) Las concentraciones subinhibitorias de los aminoglucósidos inducen la formación de biopelículas en *P. aeruginosa* y *E. coli*. Se ha comprobado que la expresión de un gen denominado **regulador que responde a aminoglucósidos** (*arr*) es esencial para la inducción a la resistencia a esta clase de ATB y además para el desarrollo de biopelículas indicando que este proceso, puede representar un mecanismo de reacción defensiva a la presencia de agentes biocidas<sup>46</sup>.

En general, se puede decir que los mecanismos asociados a la resistencia a ATB en biopelículas se deben a procesos multifactoriales y que varían de microorganismo a microorganismo<sup>50</sup>.

Un problema adicional de la práctica clínica relacionado con la resistencia de las biopelículas a los ATM es la ausencia de métodos estandarizados de uso rutinario para determinar la sensibilidad de las bacterias de una biopelícula. Se han realizado varios intentos por adaptar métodos desarrollados en laboratorios de investigación, pero todavía no se ha adoptado ningún protocolo estándar para este fin. Entre estos métodos, se destacan por su facilidad para adaptarse al diagnóstico clínico el método descrito por Amorena y cols<sup>51</sup> y el método denominado "Calgary biofilm device"<sup>52</sup>. En el primer método, se crece la biopelícula en los pocillos de placas de microtitulación y a distintos períodos de tiempo, se la expone a los diferentes tratamientos antimicrobianos. Luego, el número de bacterias viables que han resistido el tratamiento se cuantifica midiendo la cantidad de ATP por bioluminiscencia. El método "Calgary biopelícula device" utiliza una placa de microtitulación con una tapa especial. Esta tapa tiene 96 púas que se introducen y ajustan perfectamente en cada uno de los pocillos. Las biopelículas formados sobre las púas de la tapa se pueden llevar a otra placa para su exposición a la acción de las distintas concentraciones de antibióticos. Finalmente, el número de bacterias supervivientes se cuantifican realizando recuentos en medios de cultivo.

## Conclusiones

Las bacterias han crecido en biopelículas durante millones de años como parte de una estrategia exitosa para colonizar el planeta y la mayoría de los seres vivos. Nosotros sólo hemos reconocido esta forma de vida de las bacterias en las últimas dos décadas. Los microorganismos dentro de las biopelículas son muy difíciles de tratar con diferentes tipos de agentes biocidas y la liberación de bacterias desde la biopelícula puede provocar infecciones recurrentes, sobre todo si el paciente está inmunocomprometido. Necesitamos desarrollar nuevas estrategias de control de crecimiento de las biopelículas que contemplen la naturaleza multifactorial

de desarrollo de las mismas y las variaciones fenotípicas que ocurren dentro de estas comunidades. Todos los esfuerzos dirigidos a la identificación de genes que sean necesarios para la formación de la biopelícula, la búsqueda de enzimas capaces de degradar específicamente la matriz extracelular de la misma, métodos físicos como ultrasonidos que perturben su estabilidad o los estudios dirigidos a descifrar los patrones de expresión génica entre las bacterias planctónicas y las bacterias de la biopelícula deben de ser considerados como fuente de posibles estrategias que nos ayudarán a comprender y combatir mejor las infecciones producidas por biopelículas bacterianas.

## Bibliografía

1. Henrici AT. *J Bacteriol* (1933); 25:277
2. Costerton JW y cols. *P Science* (1999); 284:1318
3. Hall-Stoodley L y cols. *Nat Rev Microbiol* (2004); 2:95.
4. Whitchurch CB y cols. *Science* (2002); 295:1487
5. Branda SS y cols. *Mol Microbiol* (2006); 59:1229.
6. Lasa I. *Int Microbiol* (2006); 9:21.
7. Kolter R y Greenberg EP. *Nature* (2006); 441:300.
8. Spoering AL y Gilmore MS. *Curr Opin Microbiol* (2006); 9:133
9. Mah TF y O'Toole GA. *Trends Microbiol* (2001); 9:34.
10. Kadouri D y cols. *Appl Environ Microbiol* (2007); 73:605.
11. Singh PK y cols. *Nature* (2000); 407:762.
12. Fedtke I y cols. *Int J Med Microbiol* (2004); 294:189.
13. Leid JG y cols. *J Immunol* (2005); 175:7512.
14. Christensen BB y cols. *Methods Enzymol* (1999); 310:20.
15. Branda SS y cols. *Trends Microbiol* (2005); 13:20.
16. O'Toole GA y Kolter R. *Mol Microbiol* (1998); 28:449.
17. O'Toole GA y cols. *Methods Enzymol* (1999); 310:91.
18. O'Toole GA y Kolter R. *Mol Microbiol* (1998); 30:295.
19. Pratt LA y Kolter R. *Mol Microbiol* (1998); 30:285.
20. Watnick PI y Kolter R. *Mol Microbiol* (1999); 34:586.
21. Watnick PI y cols. *Mol Microbiol* (2001); 39:223.
22. Valle J. y cols. *Mol Microbiol* (2003); 48:1075.
23. Guvener ZT y McCarter LL. *J Bacteriol* (2003); 185:543.
24. Friedman L y Kolter R. *Mol Microbiol* (2004); 51:675.
25. Enos-Berlage JL y cols. *Mol Microbiol* (2005); 55:1160.
26. Branda SS y cols. *J Bacteriol* (2004); 186:3970.
27. Sutherland I. *Microbiology* (2001); 147: 3.
28. Stoodley P y cols. *Ann Rev Microbiol* (2002); 56:187.
29. Gotz F. *Mol Microbiol* (2002); 43:1367.
30. Lasa I y Penades JR. *Res Microbiol* (2006); 157:99.
31. Cucarella C. y cols. *J Bacteriol* (2001); 183: 2888.
32. Toledo-Arana A y cols. *Appl Environ Microbiol* (2001); 67: 4538.
33. Latasa C y cols. *C R Biol*(2006) ;329:849.
34. Lemon KP y cols. *J Bacteriol* (2007); 189:4418-4424
35. O'Toole GA y cols. *Ann Rev Microbiol* (2000); 54:49.
36. Ubeda C y cols. *Mol Microbiol* (2003); 49: 193.
37. Kaplan JB y cols. *J Bacteriol* (2003); 185: 4693.
38. Kaplan JB y cols. *J Bacteriol* (2004) ;48: 2633.
39. Kaplan JB y cols. *J Bacteriol* (2004); 186: 8213.
40. Davey ME y O'Toole GA. *Microbiol Mol Biol Rev* (2000); 64: 847.
41. Gilbert P y cols. *Adv Microb Physiol*. (2002); 46:202.
42. Costerton JW y cols. *Science* (1999); 284: 1318.
43. Wilson M. *Sci Prog* (2001); 84: 235.
44. Gristina AG. *Clin Microbiol Newsletter* (1994); 16: 171.
45. Stewart P.S. *Internatl. J. Med. Microbiol.* (2002); 292(2):107.
46. Stewart P.S. y Costerton JW. *Lancet* (2001); 358:135.
47. Donlan RM y Costerton JW. *Clin Microbiol Rev* (2002); 15: 167.
48. Mah TF y cols. *Nature*. (2003); 426(6964):306.
49. D'Argenio DA y cols. *Nature*. (2005); 436(7054):1171.
50. Patel R. *Clin Orthop Relat Res*. (2005); 437:41.
51. Amorena B y cols. *J Antimicrobial Chem* (1999); 44: 43.
52. Ceri H y cols. *J Clin Microbiol* (1999); 37: 1771.

# Celulitis post-cesárea por CAMRSA en Argentina

José María Casellas<sup>1-2-3-5</sup>; Carlos Lovesio<sup>3</sup>; Claudia Sola<sup>4</sup>; Silvina Benetti<sup>1</sup>; Rodolfo Notario<sup>1-3-5</sup>; Noemí Borda<sup>1</sup>; Cecilia Casabonne<sup>1</sup>; Elena Cocconi<sup>1</sup>; Ignacio Alcácer<sup>3</sup>; Oscar Schmuck<sup>3</sup>; Luciano Lovesio<sup>3</sup>; Claudia Misto<sup>1</sup>; Alejandra Morettin<sup>1</sup>; Marta Truscello<sup>3</sup>; Gabriela Tomè<sup>2</sup> y Luis Flynn<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio CIBIC. Rosario (SF); <sup>2</sup> Laboratorio CEB San Isidro (BA);

<sup>3</sup> Sanatorio Parque. Rosario (SF); <sup>4</sup> Fac. Cs. Químicas, Depto Bioquímica Clínica, Univ. Nac de Córdoba. CIBICI-CONICET. Córdoba; <sup>5</sup> Sanatorio de Niños. Rosario (SF)

## INTRODUCCIÓN

Los aislados de *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes (SAMR) han sido considerados por cerca de 40 años como patógenos de origen nosocomial (HAMRSA). A partir de 1993 se describen SAMR adquiridos en la comunidad (CAMRSA) en numerosos países, particularmente en un país sudamericano próximo al nuestro, Uruguay<sup>(1)</sup>. En Argentina comenzaron a descubrirse en 2000 y particularmente en Rosario en 2003<sup>(2)</sup>.

Las cepas CAMRSA se caracterizan por: a) estar asociadas a infecciones de piel y partes blandas (IPPB) aunque con frecuencia creciente se describe su implicancia en neumonías (necrosis pulmonar), osteomielitis y bacteremias<sup>(3)</sup>; b) afectan principalmente a niños, adolescentes o jóvenes de sexo masculino, que tienen actividades grupales; c) frecuentemente los aislados conllevan el "cassette" cromosómico estafilocócico (SCC *mec*) tipo IV o V y los genes codificantes de la leucocidina de Pantón Valentine (LPV) y con menor asiduidad, de otros genes de virulencia (ej: exfoliatina gen *eag*); d) los pacientes no presentan factores de riesgo característicos de infecciones por cepas HAMRSA, según CDC; e) las infecciones por CAMRSA son de rápida evolución por efecto de un gran inóculo bacteriano debido a la LPV y a su rápido tiempo de generación<sup>(1-2-3)</sup>, aunque algunos discuten su efecto en la virulencia<sup>(7)</sup>; f) son obviamente resistentes a todos los beta lactámicos (BL) pero suelen ser sensibles a aminoglucósidos, flúorquinolonas, rifampicina (RFP), cotrimoxazol (TMS), clindamicina (CLI), linezolid (LIN) y presentan sensibilidad variable a macrólidos-azálidos; g) el tratamiento consiste indefectiblemente en drenaje y uso de antibacterianos (ATB) efectivos de acuerdo a la resistencia local. Se ha sugerido que el empleo previo de BL o glucopéptidos incentivan la producción de LPV, aunque la relevancia clínica no está evidenciada<sup>(2-3)</sup>.

En Argentina, los aislados HAMRSA pertenecen al clon "cordobés" (Pulsotipo A-ST5-SCC *mec* I) y los CAMRSA al

linaje Pulsotipo I-ST5-SCC *mec* IVa en su mayoría.<sup>(4-5-6)</sup>

Se ha propuesto el término HA-CAMRSA para los aislados con características de CAMRSA aislados nosocomialmente.<sup>6</sup>

## OBJETIVOS

- Presentar dos casos clínicos de celulitis post-cesárea (CPC) debidos a CAMRSA en Rosario (Santa Fé).
- Analizar la sensibilidad a los ATB y las características moleculares de estas cepas de CAMRSA comparándolas además, con otras dos cepas recuperadas de dos niños de 6 años y 12 años con IPPB en la ciudad de Rosario en el mismo período.

## MATERIALES Y METODOS

Todas las muestras de PPB fueron obtenidas por punción-aspiración y fueron cultivadas en agar sangre ovina (Biomerieux. Francia) y agar Mac Conkey (Biokar. Francia.) y las cepas reaisladas en CHROMagar-MRSA (CHROMagar-RAMBACH, Francia.). La ID se efectuó de acuerdo a recomendaciones de ASM. Las CIM se determinaron por microdilución manual (Sensititre, Trek, UK) y la sensibilidad por método de difusión a cefoxitina, oxacilina y otros ATB con tabletas Neosensitab (Rosco. Dinamarca.). Los puntos de corte fueron según CLSI 2009-M100-S19. Los genes de LPV y gen *mec* fueron determinados por PCR en CIBIC y en Córdoba y la clonalidad de las cepas CAMRSA por PFGE en Córdoba.

## RESULTADOS

**Caso 1(SF)** : 27 años. Ingresó el 11-09-08 con trabajo de parto prolongado. Se bañó con jabón povidona-yodada. Recibió ampicilina (AMP) previamente por un cultivo vaginal con *S. agalactiae* (SBB) al 5º mes. Recibe una dosis de 1g de cefalotina (CLT) previa a la cesárea. Egresó 13-09-08 manteniéndose el tratamiento con CLT. Reingresa 16-09 (intra CLT) presentando herida extensa con eritema, flogosis, loquios malolientes, fiebre. En

base a estos antecedentes se indica ciprofloxacina + metronidazol. La punción de la celulitis informa *S.aureus*. Se rota empíricamente a vancomicina (VAN) + piperacilina tazobactama . El 22-09 se confirma CAMRSA. Se indica clindamicina (CLI) 600mg p.o. Rápida mejoría. Egres a 26-09 con buena evolución.

**Caso 2(SD):** 30 años. Ingresa 10-10-08. Cesárea previa. ATB previo AMP 2g por aislamiento de SBB previo al parto. Post cesárea CLT 1g; se mantiene 3 días. Egres a 13-10 sin ATB. Consulta en guardia 16-10 por celulitis, fiebre 38° C. Se punza y drena observándose cocos gram positivos en racimos y se reinicia CLT. 18-10 informe *S.aureus*. 19-10 se confirma CAMRSA. Se indica clindamicina. 48h mejoría. A los 6 días alta sin ATB y buena evolución.

Los obstetras y los quirófanos fueron diferentes en ambos casos. El único factor común fue el anestesista que no estaba colonizado.

En el mismo período de 3 semanas hubo dos casos en el Sanatorio de Niños unido al Sanatorio Parque. Un absceso de rodilla en una niña de 6 años (CP) y una herida de espondilitis en un niño de 12 años (RN).

- Las dos cepas recuperadas de CPC coincidieron en su caracterización como CAMRSA y ambas fueron PVL (+) pero, una de ellas (caso 1) correspondió a Pulsotipo I1-SCC *mec* IVa y la otra (caso 2) a Pulsotipo N4-SCC *mec* IVc. Ambas fueron R a beta lactámicos y S a LIN, VAN, daptomicina, TMS, RFP, tigeciclina, gentamicina , CLI y levofloxacina .
- La cepa del niño (RN) y la cepa del caso 2 de CPC presentaron perfiles indistinguibles de PFGE (Pulsotipo N4) y portaron el SCC *mec* IVc .La cepa de la niña (CP) presentó el Pulsotipo I4 con el SCC *mec* IVa. Ambas cepas fueron PVL (+).

## CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

1) Las cepas de CAMRSA provenientes de los dos casos de CPC, si bien son PVL (+) pertenecen a clones diferentes, por lo cual se descartaría la posible transmisión hospitalaria de las mismas, que se había sospechado y por lo tanto alarmado ante la aparición de dos episodios consecutivos de CPC. En consecuencia, es importante destacar el nuevo rol de este patógeno asociado a la comunidad en Rosario.

2) La cepas del caso 2 de CPC y la cepa del niño RN presentaron perfiles indistinguibles por PFGE entre sí, pero diferentes al clon de la comunidad que emergió en el país <sup>(6)</sup>. Destacamos que hay poca relación entre el personal de ambas instituciones ( S.Parque y Niños) . Lo cual probablemente signifique, que ante la falta de relación epidemiológica, ambos pacientes adquirieron en forma independiente otro de los clones de CAMRSA que estarían circulando en nuestro país.

Por otra parte, la cepa del caso 1 de CPC y la cepa de la niña (CP) si bien son dos subtipos diferentes, pertenecen al clon predominante en nuestro país descrito por C. Sola y cols <sup>(5-6)</sup>. Por lo tanto, creemos que estas cepas fueron adquiridas de distintas fuentes, siendo el reservorio, la comunidad.

3) La CPC por CAMRSA debe ser considerada hoy día en

cirugía obstétrica donde la infección por esta clase de estafilococos no era habitual.

4) El drenaje y el uso de ATB no BL (y quizás no relacionados a interferencia con el péptidoglicano) deben ser considerados si el paciente no responde rápidamente a la terapia con BL.

5) Quedan como preguntas : ¿Debe reconsiderarse la profilaxis?

6) AMP para SBB ¿puede haber obrado como selectora de CAMRSA?

6) ¿Los aislados de CPC pueden ser considerados dentro de la nueva categoría de CA-HAMRSA o sea CAMRSA adquirida en el hospital ?.

## Referencias

- 1- Ma, X.X. y cols. Emerg Inf Dis (2005); 11:973
- 2- Casellas ,J.M. La Gaceta de Inf y Mic Clin (2008); 2:1-4
- 3- Labandeira Rey, M.F. y cols. Science ( ); 315:1130
- 4- Sola, C. Journal of Clinical Micr (2002); 40: 1427-1435
- 5- Sola, C. y cols. Journal of Clinical Micr (2006) ;44:192-200
- 6- Sola ,C. y cols. Journal of Clinical Micr (2008) ;46: 1826-1831
- 7-Wardenburg, J.B. y cols. Nat Med (2007); 13:1405-6

## Nota de los Editores

Para evitar confusiones, las sigla que definen a los estafilococos adquiridos en la comunidad con características diferentes de los hospitalarios, pueden ser tanto la versión sajona "CAMRSA" ( Community Aquired Methicillin Resistant Staphylococcus aureus) o una propuesta hispana " SAMR-CO" ( Staphylococcus aureus metilino resistente comunitario)



# Interrogantes sobre infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente proveniente de la comunidad

**Hugo Paganini**

Infectólogo Pediatra. Hospital de Pediatría Profesor Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires.

## 1. ¿Es necesario el cambio de tratamiento empírico de infecciones por *Staphylococcus aureus* en infecciones de piel y partes blandas?

Esta es una pregunta que no tiene una respuesta terminante basada en la evidencia de acuerdo a los datos que se disponen actualmente. La problemática es diferente en niños que en adultos. En niños de la Argentina, en base a un estudio multicéntrico recientemente publicado, se ha detectado una tasa de infecciones por *S. aureus* meticilino-resistente proveniente de la comunidad (SAMR-CO), del 61%. No hay hasta el momento estudios con la misma metodología en adultos.

De acuerdo a lo publicado internacionalmente, se ha podido demostrar que en pacientes adultos que padecían infecciones de piel y partes blandas, la adición de un antibiótico al drenaje quirúrgico mejoraba más rápido a los pacientes en comparación con aquellos que no recibían antibióticos. Los antibióticos más frecuentemente ensayados en adultos son tetraciclinas y linezolid.

En niños, teniendo en cuenta a un estudio realizado sobre 69 casos, se pudo determinar que la mejoría terapéutica estaba relacionada con el drenaje y que el tratamiento antibiótico no contribuía a mejorar más aún el cuadro. En un estudio retrospectivo recientemente publicado, con gran cantidad de pacientes con infección de piel y partes blandas, se pudo determinar que los niños tratados con cefalexina tenían una evolución favorable de manera semejante a la clindamicina y a la trimetoprima-sulfametoxazol (T/S). Es de remarcar que en este estudio no se realizó cultivo e identificación del patógeno, en la gran mayoría de los casos, y por otro lado, la mayor parte de los pacientes fueron correctamente e intensamente drenados.

En base a recomendaciones de expertos, la sugerencia actual es la de obtener una muestra microbiológica de la lesión de la piel, drenar la misma e indicar un antibiótico

con buena cobertura frente a SAMR-CO, como por ejemplo T/S, clindamicina o tetraciclinas en mayores de 8 años de edad.

## 2. ¿Es necesario el cambio de profilaxis prequirúrgica en cirugía electiva de pacientes que vienen de la comunidad?

SAMR-CO, en lugares donde se ha tornado epidémico (Argentina es un ejemplo en los niños), ha ingresado dentro de los hospitales y compete en la actualidad con clones prevalentes dentro de las instituciones de salud. Hasta el momento no hay una recomendación para el cambio en la elección del antibiótico en cirugías electivas. Igualmente, se sugiere que si en el área donde el paciente se va operar, la tasa de resistencia a meticilina en aislados **de *S. aureus* provenientes de la comunidad es mayor al 15% debería replantearse el tratamiento y por ende el antibiótico profiláctico a administrar en la cirugía.** En casos donde se haga colocación de prótesis (ej. válvula cardíaca) deberá realizarse estudio de colonización al paciente y en caso de estar colonizado con una cepa resistente deberá obrarse en consecuencia (decolonización).

## 3. ¿Es necesario el cambio del tratamiento en infecciones post-quirúrgicas?

Al igual que en el punto anterior todo dependerá de la tasa de infección por SAMR-CO en el lugar de trabajo.

## 4. En infecciones por SAMR-CO no sistémicas, ¿qué antibióticos se aconsejan?

Uno de los antibióticos a elegir es la clindamicina. En niños de la Argentina la tasa de resistencia fue del 10%, aumentando ocasionalmente la misma hasta el 30% si el paciente había adquirido la infección en la comunidad,

pero tenía alguna condición de base que hacía que concurriera asiduamente a los hospitales (ej. enfermos pulmonares crónicos). Este antibiótico presenta algunas dificultades: 1) la fácil adquisición de resistencia bacteriana (observada por ej en *E.coli*), 2) la escasa disponibilidad de la forma farmacéutica de jarabe, que hace imposible su administración en niños pequeños y 3) mal gusto de la formulación farmacéutica.

T/S es una alternativa válida, pero en el tratamiento empírico tiene la dificultad de no incluir a *Streptococcus pyogenes* dentro de su espectro antibacteriano. Si la lesión es localizada, su aspecto clínico es sospechoso de una infección por SAMR-CO (lesión forunculosa, en miembros inferiores de aspecto necrótico) podrá utilizarse T/S, ya que la participación de *S. pyogenes* en este tipo de lesión es muy poco habitual. El agregado de rifampicina podría ser de utilidad, pero se aconseja su agregado con la confirmación microbiológica y el estudio de sensibilidad correspondiente. Las tetraciclinas podría ser una alternativa para los mayores de 8 años de edad.

## 5. ¿Cuándo es necesario recurrir a la vancomicina o teicoplanina?

**Su agregado es un mal necesario.** Sólo se recomienda administrar estas medicaciones en pacientes críticos (sepsis admitida en UCI), con foco pulmonar preferentemente, en áreas donde la tasa de SAMR-CO sea mayor al 15%. Este tema está sujeto a debate en la actualidad ya que se preconiza el uso racional de estos

antibióticos por el impacto sobre la resistencia bacteriana que ellos generan.

## 6. ¿Vale la pena recurrir a ATB caros como linezolid o daptomicina o tigeciclina?

En pacientes adultos la daptomicina y la linezolid podrían ser alternativas útiles en casos graves. Sin embargo, al momento, disponiendo de T/S no parece necesario recurrir a este tipo de antibiótico. Igualmente han demostrado ser eficaces en el tratamiento de este tipo de infecciones.

### Lectura para consultar

- Zaoutis TE y cols. *Pediatr Infect Dis J* (2006); 25:343-348  
Hulten KG y cols. *Pediatr Infect Dis J* (2006); 25:349-353  
Ochoa TJ y cols. *Emerg Infect Dis* (2005);11:966-968.  
Kaplan S. *Semin Pediatr Infect Dis* (2006);17:113-119  
Daum RS. *N Engl J Med* (2007);357:380-90  
Lee MC y cols. *Pediatr Infect Dis J* (2004);23:123-127,  
Rajendran P y cols. *Antimicrob Agents Chemother* (2007);51:4044-4048  
Stryjewski M y Chambers H. *Clin Infect Dis* (2008);Suppl 5:46:S368  
Ruhe JJ y Menon A. *Antimicrob Agents Chemother* (2007);51:32983303  
Paganini H y cols. *Arch Argent Pediatr* (2008);106:397-403

## REVISTA DE REVISTAS

# Conceptos importantes de últimas revistas o comunicaciones

1) En base a estudios observacionales creemos que el tratamiento con un **aminoglucósido** es menos efectivo que un **beta lactámico** en pacientes sépticos con infecciones por bacilos gramnegativos, salvo en infecciones urinarias.

**Leibovici L y cols JAC (2009) 63: 1082**

2) La combinación de imipenem + colistina es sinérgica frente a cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de metalo-betalactamasas siempre que el aislado sea sensible a colistina (CIM  $\leq$  4mg/L)

**Souli M y cols AAC (2009) 53: 2133**

3) En la neumonía asociada a ventilador la administración de piperacilina-tazobactama por infusión continua es considerada preferible a la infusión intermitente. Es

condición indispensable que la CIM sea  $\leq$  16/4 mg/L. No es efectiva con los valores intermedios según CLSI (32-64/4 mg/L)

**Lorente L y cols Int J Antimicrob Ag (2009) 33:464**

4) Referente al uso de doripenem, la siguiente es la opinión enviada por **David Livermore** a esta publicación:

"Excepto con (i) *P.aeruginosa*, (ii) meningitis, (iii) pacientes con riesgo de convulsiones, entiendo que entre imipenem (IMI), meropenem (MERO) y doripenem (DORI) recomiendo usar el que sea más barato. Ertapenem (ERTA) es un problema distinto, tiene menos amplitud de indicaciones.

En el caso específico de *P.aeruginosa* entiendo que son necesarias dos mutaciones (OprD y eflujo) para lograr obtener aislados DORI o MERO resistentes, mientras que

es necesaria sólo una mutación para ser resistente a IMI (pérdida de OprD), lo cual le brinda a MERO y a DORI una ventaja sobre IMI.

En términos de CIM, DORI tiene una ventaja, ya que es dos diluciones más activa en *P.aeruginosa* que MERO, pero esto se contrapone por una dosificación de 500mg 3 qd vs un máximo de 2g 2 qd.

J & J enfatizó la ventaja farmacodinámica de una infusión prolongada, sin embargo esto puede ser logrado también con MERO (no con IMI que es menos estable).

Por consiguiente, para infecciones por *P.aeruginosa* yo elegiría entre DORI o MERO únicamente en base al costo. Finalmente, en relación a la sensibilidad *in vitro*, es posible predecir la efectividad de DORI respecto a la de MERO, pero IMI debe ser ensayada por separado.

**David Livermore, Antibiotic Resistance Monitoring & Reference Laboratory, Health Protection Agency Centre for Infections, London, UK.**

## Llegará la vacuna para prevenir infecciones urinarias por *E.coli* uropatógenos?

Billips B. y cols en J.Inf. Dis (2009); 200(2); 263-272, acuden a un tema que ha preocupado a los interesados en infecciones urinarias durante décadas. En nuestro Consejo

de Infecciones Urinarias (CIU) de la Soc. Arg. de Nefrología, el fallecido amigo Amílcar Challú se desveló por este tema. Nunca se llegó a nada concreto, a pesar de la abrumadora información génica sobre los factores de adherencia. El grupo de Billips de la Northwestern Univ. de Chicago encaró una estrategia novedosa que no involucra a la búsqueda y nunca encontrada vacuna fimbrial. Demostraron que la delección del gen de la ligasa del antígeno O, denominado "waal" de una particular cepa uropatógena recuperada al azar denominada *E.coli* NU14, resulta en un aislado que estimula la secreción epitelial de citoquinas. Los autores investigaron el potencial terapéutico de NU14 waal como vacuna para infecciones del tracto urinario. Los ratones instilados en vejiga con esta cepa desarrollaron una prevención persistente a NU14 y otros aislados de *E.coli*. Si bien la inmunidad protectora duró aproximadamente 8 semanas y sería deseable desarrollar una vacuna de larga duración, probablemente se ha encontrado el camino que buscábamos y limitar así el uso de antibacterianos.

*José María Casellas y Alicia Farinati*

Miembros del CIU de la Sociedad Argentina de Nefrología

### OPINAN LOS LECTORES

# Información acerca de la nueva gripe A H1N1 del 15/07/09

**María Ana Barra<sup>1</sup>, Rubén Gil<sup>2</sup>, Enrique Rodríguez<sup>3</sup>, Marcelo Beltrán<sup>2</sup> y José María Casellas<sup>4</sup>**

1. Servicio de Clínica Médica, Hospital Central de San Isidro (BA); 2.Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Central de San Isidro (BA);3.Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Central de San Isidro (BA);4.Comité de Infecciones, Hospital Central de San Isidro (BA)

Las decisiones médicas individuales deben tomarse de acuerdo a la mejor información científica disponible hasta el momento, la cual debe provenir de trabajos científicos o de opinión de expertos. En caso de decisiones en salud pública como el diseño de normativas o protocolos se debe ser más riguroso en el aval científico y en las definiciones de casos. Debe dejarse en claro qué pacientes se van a tratar y con qué tratamiento. En casos individuales se podrán tomar decisiones personalizadas fuera de protocolo.

Toda intervención o tratamiento médico distinto al aceptado por evidencia o consenso de expertos debe realizarse como ensayo clínico con aprobación de un comité institucional y aprobación del Director del Hospital,

aprobación de un comité de ética independiente y principalmente la aprobación del paciente en forma de consentimiento informado.

En el caso de la nueva gripe A H1N1 no existe evidencia de trabajos científicos hasta la fecha ya que es una nueva enfermedad, pero sí existen consensos de expertos basados en evidencia de trabajos científicos de otras enfermedades semejantes. Por suerte, tanto a nivel internacional como nacional, no existen diferencias en la definición de casos ni en el tratamiento a instituir.

*"Se considera caso sospechoso a toda persona que presente enfermedad respiratoria aguda febril (>38° C), con cefaleas, mialgias y tos o coriza, en un espectro que va de enfermedad tipo influenza a neumonía.*

### Tratamiento antiviral

El nuevo virus de la gripe A(H1N1) es sensible a los inhibidores de la neuraminidasa: oseltamivir y zanamivir, comprobado por estudios realizados in vitro. Se dispone de datos de seguridad y eficacia de los procedimientos terapéuticos estándar para la gripe estacional. La mayor efectividad del tratamiento se ha demostrado con la administración dentro de las 48 horas del inicio de los síntomas y por 5 días, pero también ofrece beneficios si se administra después y en casos individuales por más tiempo, sobre todo en pacientes con neumonía o enfermedad progresiva.

**Dosis de oseltamivir en adultos 75 mg v.o. dos veces al día por 5 días. Existe un consenso en el que se acepta dar doble dosis de oseltamivir solamente en pacientes con compromiso pulmonar bilateral grave en asistencia respiratoria mecánica. Esta especial prescripción se justificaría ante la duda sobre el nivel de absorción de la droga cuando se la administra por SNG.**

**Zanamivir, 2 inhalaciones de 5 mg dos veces al día en adultos.**

### Uso de corticoides

Los corticoides no deben ser usados de manera rutinaria,

pero pueden ser considerados en dosis bajas para pacientes con shock séptico con sospecha de insuficiencia suprarrenal que requieren vasopresores.

La experiencia demuestra que el uso prolongado **o las dosis altas de corticoides pueden dar lugar a efectos adversos graves, incluyendo las infecciones oportunistas y la hipertensión severa.**

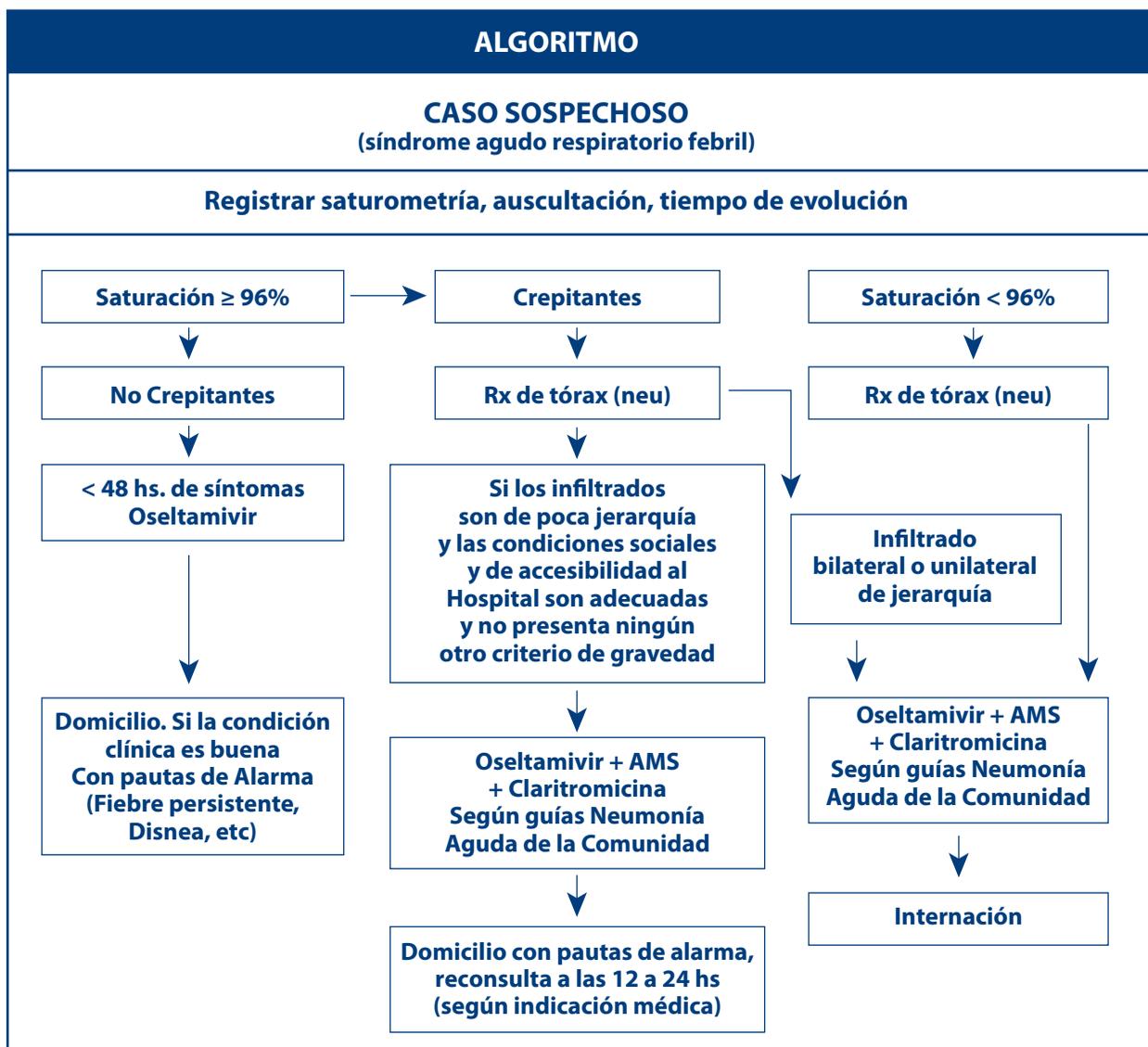
### Tratamiento antibacteriano

**No debe usarse quimioprofilaxis antibacteriana.**

Cuando se presenta neumonía secundaria, el tratamiento antibacteriano debe seguir las recomendaciones de las directrices basadas en evidencias publicadas para la neumonía adquirida en la comunidad. La normativa de indicar antibacterianos en forma rutinaria a todos los pacientes lleva a una peligrosa posibilidad de selección de mutantes resistentes con perjuicios ecológicos”

Consideraciones y recomendaciones provisionales para el manejo clínico de la gripe por A(H1N1). Consulta de expertos de OPS/OMS, 21 de mayo de 2009.

Para clasificar a los pacientes se considera muy útil el “triage” diseñado por los profesionales del Hospital Posadas y el Hospital María Ferrer<sup>5</sup>.



Coinciden en los conceptos expresados por los expertos de la OMS, el CDC, la Sociedad Argentina de Infectología (en sus últimas recomendaciones de julio), la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva, las normas del Ministerio de la Nación y de la Provincia de Buenos Aires, entre otros. No existe ningún consenso de expertos en TODO EL MUNDO que utilice corticoides en pacientes con influenza moderada ni grave (excepto shock séptico) ni que utilice dosis doble de oseltamivir en paciente con gripe moderada (algunos utilizan esa doble dosis en pacientes graves ventilados) ni antibacterianos profilácticos excepto en casos de neumonía.

Nos preocupa que en un Hospital de San Isidro se esté usando un protocolo por el que se tratan las gripes moderadas y graves (según criterio de gravedad propio) con doble dosis de oseltamivir, corticoides y antibacterianos de amplio espectro (Ceftriaxona+Claritromicina). La Sociedad Argentina de Infectología sugiere el uso de Ampicilina/Sulbactam+Claritromicina sólo en casos de neumonía. De esa manera se expone a los pacientes a los efectos adversos de las drogas, que como expresa el consenso de expertos de la OMS pueden ser graves y a la selección

de cepas de bacterias resistentes a los antibacterianos. Recalamos que este artículo fue redactado de acuerdo a las evidencias disponibles al 15-07-2009.

### Bibliografía

1. OPS/OMS :Clinical management of human infection with new influenza A (H1N1) virus: initial guidance. May 21, 2009.
2. CDC: Interim guidance for clinicians on identifying and caring of patients with Swine-origin influenza A (H1N1) virus infection. May 4, 2009.
3. CDC: Interim guidance on antiviral recommendations for Patients with Novel influenza A (H1N1) virus infection and their close contacts. May 6, 2009.
4. Documento sobre infección por virus de influenza A (H1N1). SADI-SAP. 9 de julio de 2009.
5. Pandemia de influenza A (H1N1). Plan de acción. Asociación Argentina de Medicina respiratoria. 2 de julio de 2009.
6. Alerta epidemiológica Nº 8. Dirección de Epidemiología. Ministerio de Salud de la Nación. 17 de junio de 2009.
7. Guías de manejo de la insuficiencia respiratoria aguda en la Neumonía del adulto por Nueva Influenza Humana A (H1N1). Gobierno de Chile. Ministerio de Salud. 9 de junio de 2009.
8. Recomendaciones generales del Comité de Expertos del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires.

## PREMIO A LOS RESIDENTES de "La Gaceta de Infectología y Microbiología Clínica"

Nuestro propósito es alentar la publicación de trabajos producidos por personal de la Salud (médicos, microbiólogos, bioquímicos, enfermeros) que estén cursando una residencia en una institución estatal o privada.

El mejor trabajo recibirá un premio y tanto éste como los considerados en 2º y 3º lugar serán publicados en esta revista. Las condiciones para la presentación de trabajos son las siguientes:

- 1) El trabajo deberá estar relacionado a temas de infectología y/o microbiología clínica.
- 2) Los trabajos deben ser originales, no publicados con anterioridad y pueden tratarse de casos clínicos o actualizaciones.
- 3) Todos los autores deben ser residentes de su profesión o especialidad. Ello debe ser acreditado con documentación probatoria. No se aceptará la participación de "no

residentes", como jefe de servicio, etc... El número máximo de autores por artículo es seis (6).

4) Los trabajos no deberán exceder la extensión de 8 páginas redactadas en "Arial 12" y a doble espacio, incluyendo título, autores, lugar de trabajo de los autores y referencias bibliográficas.

5) El título deberá ser lo más breve posible comprensivo de la temática y en negrita. Abajo se colocarán los nombres y apellidos de los autores con un número como superíndice, indicando más abajo ese número como lugar de trabajo.

Ej. Laura Pérez <sup>1</sup>, Fabián Suárez <sup>1</sup> y Carlos Marlo <sup>2</sup>

1- Servicio de Clínica Médica, Hospital....

2- Servicio de Infectología, Hospital....

6) El trabajo deberá tener una Introducción breve explicando los antecedentes del tema, luego el

Objetivo del trabajo, en no más de tres o cuatro líneas. Posteriormente, Materiales y Métodos o Pacientes y Métodos, según corresponda. Si se mencionan productos comerciales, debe señalarse el origen (ej. Agar Mueller Hinton, (marca y origen). A continuación Resultados, en los cuales pueden incluirse tablas o figuras, pero que ello no supere las 8 páginas mencionadas. Luego, Conclusiones: breves y relacionadas exclusivamente al tema expuesto y finalmente las referencias bibliográficas.

7) La bibliografía sólo debe tener el apellido y siglas del/los nombres del primer autor y segundo ( si sólo son dos autores); si son más, sólo el primer autor y cols (colaboradores). Seguidamente el nombre de la revista ( con siglas internacionales) , el año (entre paréntesis); volumen : primera y última página del trabajo.

Ej: Dickinson AC y cols. CID ( 2000); 24: 122-128

Si se trata de un trabajo presentado en un congreso :

Ej: Glenn C y cols. 48º ICAAC (2008); Abs C-23

Si se trata de un libro : Apellido y siglas del nombre de todos los autores. Título del capítulo escrito por esos autores. En Apellido y siglas de los editores del libro (Eds). Nombre del libro, edición y año. Ciudad y Editorial. Pag. Primera y última del capítulo.

Ej. Bategay M, Gust ID, Feinstone SM. Hepatitis A Virus; en Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and practice of Infectious Diseases. 4º ed. 1995, New York, Churchill Livingstone. Pag. 1636-1656.

8) Los trabajos deberán remitirse por correo electrónico a [micro.infectologiajmcasellas@gmail.com](mailto:micro.infectologiajmcasellas@gmail.com) así como cualquier duda al respecto .

La fecha límite para la recepción de los mismos será a fines de octubre de 2009.

9) Los trabajos serán sometidos a un jurado conformado por 5 miembros del Comité Científico de la Gaceta de Infectología y Microbiología Clínica.

10) El primer premio consistirá en una Beca completa (Inscripción, pasaje y alojamiento) para asistir al Congreso SADI 2010 o la última versión disponible del libro "Mandell. Enfermedades Infecciosas. Principios y Prácticas", a elección del autor del trabajo ganador. En el caso de un trabajo con varios autores, se aclara que el premio será para el primer autor que encabeze el trabajo presentado, quien, si lo desea, podrá transferirlo a otro autor.

## Atrévase a preguntar

El Dr. Antonio Ludvik , de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas de la Universidad Nacional de Rosario, pregunta:

**P: Cual es vuestra opinión sobre el tratamiento prolongado con dosis bajas de ciprofloxacina en la prostatitis crónica bacteriana por *E.coli*?**

R: Agradecemos la pregunta. Hemos criticado reiteradamente esta práctica ya que sólo consigue lograr la aparición de mutantes resistentes que superan la "ventana de resistencia" de la **CIM a *E.coli*** a ciprofloxacina según el conocido concepto del grupo de Fernando Baquero (La Gaceta de Infectología y Microbiología Clínica (2007); Vol. 1Nº2: 5-9). Es importante recordar que si no se supera la Concentración Preventiva de Mutantes (CPM) se logra seleccionar las mutantes en primer escalón (ej. adngirasa) que, rápidamente, pasan a resistencia en dos y más escalones (sucesiva mutación de la topoisomerasa o eflujo). Si se quiere cambiar luego a altas dosis ya habrá mutantes resistentes que no se pueden eliminar aún con altas dosis. Esta práctica se contrapone al concepto de uso de flúorquinolonas: "Altas dosis por corto tiempo" en lugar de "Bajas dosis por largo tiempo" (Wallen Caig. ICAAC 2001, Chicago). En estos casos conviene usar la fluorquinolona que permite usar la máxima dosis con los mínimos efectos adversos y creemos que el ATB indicado sería levofloxacina. Tenemos una importante presunción de que esta práctica ha

conducido a la increíble tasa de cerca del 25% (SIR-SADEBAC. 2008) de resistencia en *E.coli* en la comunidad. Es notable que en pacientes en los que no se emplean habitualmente flúorquinolonas frente a *E.coli*, la resistencia no supera el 3% ( H. Lopardo. Consenso Whonet, Rosario 2008).

Obviamente, la pregunta es ¿cuales son los antimicrobianos (ATB) que penetran adecuadamente al líquido prostático? En general, las flúorquinolonas de 3ª generación (ciprofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina y levofloxacina) son adecuados, pero los niveles alcanzados por levofloxacina son superiores. Es inútil el uso de betalactámicos, aminoglucósidos o macrólidos. Si existe sensibilidad a tetraciclinas, lo cual es infrecuente, pueden utilizarse, pero nunca en forma empírica. El empleo de tigeciclina no ha sido evaluado.

Para el futuro, existen perspectivas como el iclaprim, pero hace falta largo tiempo para probarlo.

La pregunta también vale para advertir a los urólogos que el "antibiograma" es engañoso; aparecen numerosas S ( sensibles) correspondientes a ATB muy "potentes" que no actúan efectivamente en la próstata (ej. amicacina, meropenem, ertapenem, imipenem..).

Todo tratamiento antimicrobiano debe basarse en principios farmacocinéticas y farmacodinámicos y no en "un antibiograma".

José María Casellas

Alicia E. Farinati

# Próximos Congresos

---

26 al 29 de agosto 2009

## **II Congreso Nacional de SIDA (Congreso organizado por SAISIDA)**

Salta, Argentina.

[www.congresodesida09.com.ar](http://www.congresodesida09.com.ar)

---

12 al 15 de setiembre 2009

49th ICAAC

## **The Moscone Center, San Francisco, California, USA.**

[www.icaac.org](http://www.icaac.org)

---

30 setiembre al 3 de octubre 2009

## **35° Congreso Argentino de Pediatría**

Centro de Eventos y Exposiciones Metropolitano del Shopping Alto Rosario.

Rosario, Santa Fé, Argentina

[www.sap.org.ar](http://www.sap.org.ar)

---

3 al 7 de octubre 2009

## **37° Congreso Argentino de Medicina Respiratoria**

Hotel Costa Galana, Mar del Plata, Argentina.

Tel/fax: 54-11-4831-7514/4834-6920

---

5 al 8 de octubre 2009

## **IV Reunion de la Sociedad Latinoamericana de Tuberculosis y otras Micobacteriosis (SLAMTB)**

Círculo Médico de Rosario. Prov. de Santa Fé. Argentina

[slam\\_ivthmeeting@yahoo.com](mailto:slam_ivthmeeting@yahoo.com) [morbiatny@yahoo.com](mailto:morbiatny@yahoo.com)

---

17 al 20 de octubre 2009

## **19° Congreso Argentino de Terapia Intensiva**

Córdoba, Argentina

[www.sati.org.ar](http://www.sati.org.ar)

---

19 al 22 de noviembre 2009

## **WSPID- World Society for Paediatric Infectious Diseases**

Buenos Aires, Argentina.

[www.kenes.com/wspid-2009](http://www.kenes.com/wspid-2009)

---

9 al 12 de marzo 2010

## **14th International Congress on Infectious Diseases**

Miami, Florida. USA

[info@isid.org](mailto:info@isid.org)

---

24 al 27 de octubre 2010

## **XII Congreso Argentino de Microbiología**

Palais Rouge, Buenos Aires, Argentina.

[info@aam.org.ar](mailto:info@aam.org.ar)

---

## **Curso Universitario de Actualizacion en Micología Clínica**

## **Curso Universitario de Actualizacion en Virología Clínica**

Facultad de Postgrado en Ciencias de la Salud. UCA

Ambos cursos se dictarán entre el 19-8-09 al 9-12-09 en Alicia Moreau de Justo 1600 PB ( BA)

Tel: 43490419/20

[cssalud@uca.edu.ar](mailto:cssalud@uca.edu.ar) [www.uca.edu.ar](http://www.uca.edu.ar)

---

**La ignorancia afirma o niega rotundamente; la ciencia duda**

**Voltaire**

---

**La ciencia se compone de errores, que a su vez, son los pasos hacia la verdad**

**Julio Verne**

---



## Elea Antiinfectivos

*La línea más completa,  
para volver a estar bien!*



**ELEA**  
ANTIINFECTIVOS  
*Volver a estar bien!*