

Resistencia a antibióticos

Jesús Silva Sánchez*

Vol. 48, No. 2
Abril - Junio, 2006
pp. 105 - 112

RESUMEN. La resistencia bacteriana es un problema de salud pública mundial con consecuencias graves de morbi-mortalidad en los hospitales y con pérdidas económicas para las instituciones de salud. Las principales bacterias causantes de infecciones nosocomiales son: las enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Staphylococcus coagulasa* negativa, *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalo- β -lactamasas (MBL), *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* spp, *Acinetobacter baumani*. Este último como un patógeno no muy frecuente aún en las unidades hospitalarias pero con altos índices de multiresistencia y mortalidad. *Helicobacter pylori* que aunque no es un patógeno nosocomial se le considera asociado a enfermedad gástrica (gastritis hasta cáncer gástrico). La prevención de infecciones, el brindar un diagnóstico y tratamiento efectivos, el uso prudente de antibióticos y la prevención en la diseminación de los patógenos (lavado de manos), son acciones que ayudan a controlar la resistencia bacteriana.

Palabras clave: Resistencia bacteriana, infecciones nosocomiales, enterobacteria, β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), *Helicobacter pylori*.

INTRODUCCIÓN

Una de las razones por las que existe una falla terapéutica al emplear antibióticos para tratar pacientes con infecciones bacterianas es el surgimiento de bacterias resistentes a estas drogas. Una forma de evitar la selección de estos microorganismos es el uso indiscriminado de los antibióticos, por ejemplo cuando se emplean antibióticos en el caso de infecciones de origen viral (gripe) hongos o parásitos (enfermedades diarreicas).

Los antibióticos están dirigidos a inhibir el crecimiento bacteriano ya sea a nivel de la replicación del DNA, la transcripción del RNA, síntesis de proteínas o pared celular. Esto es posible mediante la inhibición específica en ciertas enzimas o estructuras bacterianas involucradas en estos procesos. Por ejemplo, en el primer caso la DNA girasa es inhibida por las quinolonas, en la transcripción la RNA polimerasa es inhibida por la rifampicina, en la síntesis de pared celular las penicilinas y cefalosporinas (antibióticos β -lactámicos) inhiben las transpeptidasas o PBP, y en la síntesis de proteínas los macrólidos, cloramfenicol

ABSTRACT. Bacterial resistance to antibiotics is a major public health problem around the world causing high rates of morbi-mortality and economic problems in hospital settings. Major bacterial causing nosocomial infections are: extended-spectrum β -lactamases (ESBL) producing enterobacteria, methicillin resistance *Staphylococcus aureus*, coagulase negative *Staphylococcus*, metallo β -lactamases (MBL) producing *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* spp, *Acinetobacter baumani*. This last bacteria is not very often isolated in hospital settings yet, but it is multi-resistance pathogen causing high mortality. *Helicobacter pylori*, which is not a nosocomial pathogen but is associated to gastric diseases (from gastritis to gastric cancer). Infections prevention, to obtain an accuracy diagnostic and effective treatment, use antibiotic wisely and pathogen dissemination prevention (hand washing), are important steps to control the bacterial resistance.

Key words: Bacterial resistance, nosocomial infections, enterobacteria, extended-spectrum β -lactamases (ESBL), *Helicobacter pylori*.

y tetraciclinas actúan en los ribosomas suspendiendo la síntesis de proteínas.

Debido al uso de los diferentes grupos de antibióticos se han seleccionado bacterias resistentes a éstos pudiendo deberse a cuatro principales causas: 1) modificación del antibiótico, ya sea en forma química (acetilación, fosforilación y adenilación) o hidrolizándolo (β -lactamasas), 2) modificación del sitio blanco mediante mutaciones espontáneas en los genes que codifican para éstos (RNA polimerasa, mutaciones en el RNA ribosomal 23S), 3) cambio en la permeabilidad de la bacteria debido a la modificación de las proteínas de membrana externa "porinas" (OmpF y OmpC), y 4) expulsión del antibiótico mediante la sobreproducción de bombas de eflujo (Mex AB, OprD) lo cual impide el acceso del antibiótico al sitio blanco de la bacteria.

En general, los genes que confieren la resistencia a los antibióticos pueden estar localizados en el cromosoma bacteriano y en elementos genéticos móviles como plásmidos, transposones o integrones. La diseminación de estos genes puede ser mediante la transformación, transducción o conjugación bacterianas. Estos eventos no suelen ser muy frecuentes entre las bacterias (1×10^{-6} ó 10^{-9}), sin embargo, la exposición del antibiótico (principalmente a bajas concentraciones) selecciona a aquellas pocas bacterias que adquirieron la resistencia permitiéndoles desarrollarse preferentemente de aquellas que no la adquirie-

* Departamento de Resistencia Bacteriana, Centro de Investigaciones Sobre Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Mor., México.

ron. De aquí la importancia del uso prudente de los antibióticos considerando la identificación de la bacteria que causa la infección, su patrón de susceptibilidad a los diferentes antibióticos, por parte del paciente, adherirse en forma estricta a las recomendaciones del tratamiento en cantidad, horario y duración.

En este trabajo presentamos un panorama general de las principales bacterias causantes de infecciones nosocomiales, la resistencia a cefalosporinas en enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y resultados de susceptibilidad en *Helicobacter pylori* en poblaciones indígena y mestiza.

Principales microorganismos causantes de infecciones nosocomiales

Rita Díaz Ramos

Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad, Instituto Mexicano del Seguro Social. Calle Durango Núm. 289, Piso 2º Col. Roma, México, D.F. rita.diaz@imss.gob.mx

Las infecciones nosocomiales son consecuencia directa de la atención integral a pacientes hospitalizados relacionadas con múltiples factores de riesgo; el medio ambiente juega un papel muy importante ya que a partir de él se diseminan al huésped por diferentes vías los patógenos nosocomiales, que se caracterizan por una mayor virulencia y resistencia antimicrobiana.

Los microorganismos pueden sobrevivir fácilmente en el medio hospitalario y de allí transmitirse a los pacientes por contacto directo o indirecto. El personal hospitalario puede ser el vehículo más frecuente, ya sea por colonización de la piel y mucosas, y transmitirlos a través de fomites (objetos de uso personal del enfermo, que pueden estar contaminados y transmitir agentes infecciosos), así como equipo médico, manipulación inadecuada de procedimientos invasivos del paciente, o uso de antisépticos contaminados. De esta forma, los patógenos nosocomiales los identificamos con mayor frecuencia de acuerdo a la exposición del paciente. En las unidades de terapia intensiva la frecuencia de infecciones nosocomiales incrementa cinco a diez veces más de lo que ocurre en hospitalización, debido a la gravedad de los pacientes y a los procedimientos invasivos que se requieren para mantener el estado de salud; en la Tabla 1 se muestran los microorganismos más frecuentes de acuerdo al tipo de infección en estas unidades.

La adquisición de patógenos hospitalarios dependen del huésped, el medio ambiente y los patógenos. Para ello se requiere de un reservorio (huésped, personal hospitalario, ambiente y fomites), una fuente de infección (medio ambiente, pacientes y personal) y la diseminación de microorganismos nosocomiales se realiza a través de aire (tuberculosis pulmonar, varicela), vehículo común (soluciones y medicamentos contaminados) y contacto (manos del personal, equipo médico contaminado como estetoscopios).

Para que los objetos inanimados sean capaces de transmitir patógenos nosocomiales se requiere cualquiera de los siguientes requisitos:

- 1) El organismo pueda sobrevivir después de la inoculación en el ambiente
- 2) El patógeno pueda ser cultivado de fomites en uso
- 3) Que pueda proliferar en o sobre el fomite
- 4) La adquisición del patógeno no se identifique por otro método de transmisión
- 5) Estudios caso-control muestren una asociación entre exposición al fomite contaminado y el desarrollo de la infección
- 6) Estudios prospectivos identifiquen la exposición al fomite contaminado como una asociación entre la exposición y la infección

El conocimiento de los diferentes mecanismos mediante los cuales puede transmitirse un microorganismo a un paciente hospitalizado, facilita la vigilancia de las actividades del personal para limitar o evitar esta transmisión, sin embargo es indispensable mantener un programa de capacitación continuo al personal para no olvidar las medidas de prevención y control requeridas en cada una de las áreas de riesgo en hospitales. De acuerdo a la calidad con que se trabaja en las diferentes instituciones vamos a tener una epidemiología local, la Figura 1 muestra la experiencia de la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE) en México.

Cada uno de los microorganismos tiene particularidades que requieren de un análisis específico, algunos ejemplos son los siguientes:

Staphylococcus aureus. Colonizan la piel sobre todo en sitios de inserción de cabello y mucosas del humano y se le considera reservorio natural en el 20% a 50% de los

Tabla 1. Patógenos en diferentes sitios de infección en UCI médico-quirúrgica (NNIS 1992-1998)*.

Infección	No.	Gram positivos	(%)	Gram negativos	(%)	Hongos	(%)
Bacteriemia primaria 4,394		SCN	39.0	<i>Enterobacter</i> spp	3.8	<i>Candida albicans</i>	6.1
		<i>S. aureus</i>	12.0	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3.7	Otras	3.6
		<i>Enterococcus</i> spp	11.0	<i>K. pneumoniae</i>	2.3	<i>C. glabrata</i>	1.8
		<i>S. pneumoniae</i>	0.4	<i>Escherichia coli</i>	2.2		
Neumonía 9,877		<i>S. aureus</i>	17.0	Otros Gram negativos	15.7	<i>C. albicans</i>	5.7
		<i>S. pneumoniae</i>	1.6	<i>P. aeruginosa</i>	15.6	Otros hongos	2.5
		<i>Enterococcus</i> spp	1.8	<i>Enterobacter</i> spp	10.9	Otras <i>Candida</i>	1.0
				<i>K. pneumoniae</i>	7.0	<i>Aspergillus</i> spp	0.5
				<i>E. coli</i>	4.4	<i>C. glabrata</i>	0.2
				<i>Serratia</i> spp	4.3		
				<i>Acinetobacter</i>	2.9		
				<i>Citrobacter</i> spp	1.4		
				<i>E. coli</i>	18.5	<i>Candida albicans</i>	15.3
				<i>P. aeruginosa</i>	10.3	Otras	6.0
Infección urinaria 7,547		<i>Enterococcus</i> spp	14.3	Otros Gram negativos	7.1	<i>C. glabrata</i>	3.5
		SCN	3.1	<i>K. pneumoniae</i>	5.2		
		<i>S. aureus</i>	1.4	<i>Enterobacter</i> spp	4.0		
				<i>Citrobacter</i> spp	2.0		
Infección de sitio quirúrgico 3,315		<i>Enterococcus</i> spp	17.1	<i>P. aeruginosa</i>	9.6	<i>Candida albicans</i>	5.9
		SCN	11.7	<i>E. coli</i>	8.5	Otros hongos	1.7
		<i>S. aureus</i>	8.8	<i>Enterobacter</i> spp	8.4	Otras <i>Candida</i>	1.7
		Otros Gram (+)	9.2	<i>K. Pneumoniae</i>	3.9	<i>C. glabrata</i>	1.3
						<i>Aspergillus</i> spp.	0.1
Oídos, nariz y garganta 1,175		SCN	15.0	<i>P. aeruginosa</i>	10.3	<i>Candida albicans</i>	9.2
		<i>S. aureus</i>	13.0	<i>Enterobacter</i> spp	7.2	Otros hongos	2.0
		<i>Enterococcus</i> spp	4.9	<i>K. pneumoniae</i>	3.4	Otras <i>Candida</i>	1.7
		<i>S. pneumoniae</i>	0.5	<i>E. coli</i>	2.6	<i>C. glabrata</i>	1.4
				<i>H. influenzae</i>	2.0	<i>Aspergillus</i>	0.3
Cardiovascular 1,651		SCN	54.2	<i>P. aeruginosa</i>	4.0	<i>Candida albicans</i>	3.8
		<i>S. aureus</i>	8.6	<i>Enterobacter</i> spp	3.0	Otros hongos	0.8
		<i>Enterococcus</i>	8.7	<i>K. pneumoniae</i>	2.1	Otras <i>Candida</i>	1.5
				<i>E. coli</i>	1.8	<i>C. glabrata</i>	0.6

* Seminars in respiratory and critical care medicine. 2003;24:3-22.

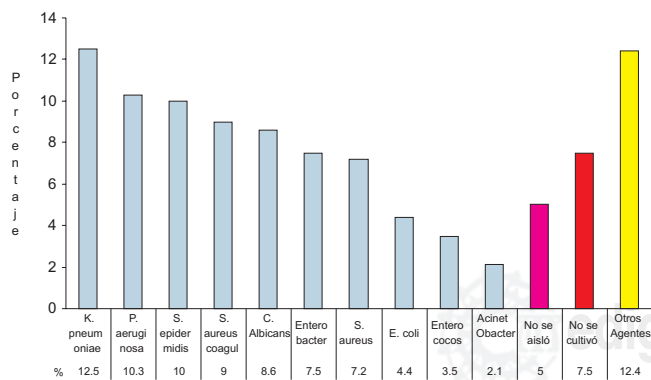


Figura 1. Microorganismos identificados en casos de bacteriemia*, México 2003**.

* Incluye bacteriemia no demostrada, primaria, secundaria y la relacionada con tx. Intravenoso, ** Hasta el 31 de octubre Fuente: RHOVE

adultos normales. El hombre es portador intermitente en el 90% sólo 10 a 20% se consideran colonizados permanentes. El sitio de mayor colonización son las narinas anteriores, por lo cual se asocia al personal hospitalario con la transmisión de cepas con alta virulencia como *S. aureus* meticilino-resistente (SAMR) a través de las secreciones nasofaríngeas, manos y fomites.

La adherencia a los tejidos del huésped o materiales implantados está mediada genéticamente por un receptor que involucra la interacción de proteínas del huésped, reguladas por el sistema *sar/agr* que dependen de la unión de fibronectina, colágena y fibrinógeno. Esta capacidad se relaciona con la producción de una capa denominada biofilm, que protege a la bacteria y facilita la adhesión a catéteres y otros sistemas prostéticos. Se

Tabla 2. Resistencia antimicrobiana en infecciones nosocomiales en UCI. NNIS 1997-2002.

Germen-antimicrobiano	% resistencia 1997-2001	% de incremento de resistencia en 2002
Enterococo-vancomicina	27.5	11
<i>S. aureus</i> -metilicina	57.1	13
SCN-metilicina	89.1	1
<i>E. coli</i> -cefalosporina 3a generación	6.3	14
<i>K. pneumoniae</i> -cefalosporina 3a generación	14.0	-2
<i>P. aeruginosa</i> -imipenem	22.3	32
<i>P. aeruginosa</i> -quinolona	32.8	37
<i>P. aeruginosa</i> -cefalosporina 3a generación	30.2	22
<i>Enterobacter</i> spp-cefalosporina 3a generación	32.2	5

Am J Infect Control 2003
31.481-98

asocia también a la producción de abscesos tempranos y a la producción de exoproteínas (34) y toxinas. Otros factores de virulencia son: La unión a plaquetas y células fagocíticas, la interacción con células endoteliales, el depósito de complejos inmunes con la liberación de factor de necrosis tumoral y otras sustancias desencadenantes de choque y coagulación intravascular diseminada.

***Pseudomonas aeruginosa*.** Es un bacilo Gram negativo no-fermentador que tiene mínimos requerimientos para su crecimiento, el ambiente hospitalario es un medio favorable para su permanencia, puede ser aislada de las manos del personal hasta 180 minutos y en pisos y superficies hasta 16 meses. Su patogenicidad depende de varias capacidades: el ataque a las células del huésped, la adhesión a epitelios a través de Pili (fimbrias), la producción de polisacárido extracelular (biofilm), de toxinas extracelulares como la exotoxina A, responsable de la necrosis tisular, daño hepatocelular y choque; exoenzimas S, T, U, Y, que incrementan el daño tisular e incrementan la virulencia; elastasa y proteasa alcalina, que contribuyen a la adherencia, virulencia, necrosis tisular e inactivación del complemento, IgG e IgA, citocinas, IL II, interferón gamma y FNT alfa, resistencia a factores bactericidas séricos y la presencia de polisacárido de pared celular (endotoxinas), que desencadenan el estado de choque.

La emergencia de resistencia antimicrobiana en el mundo es alarmante (Tabla 2), influyen en ello la falta de organización en la prescripción de antimicrobianos, sobre todo en hospitales, la diseminación de patógenos

dentro de los nosocomios ocasionada por la falta de prácticas clínicas adecuadas, en especial por falta de lavado o descontaminación de manos que se ha demostrado en América Latina y especialmente en México, con una elevada frecuencia y resistencia sobre todo con enterobacterias y *Pseudomonas* spp. Uno de estos mecanismos de resistencia documentados en nuestro país, es a través de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), que probablemente su frecuencia sea mucho mayor de lo documentado hasta el momento y fácilmente diseminadas por el personal hospitalario a través de las manos o fomites.

La presencia de brotes nosocomiales que han sido informados a través de los medios de comunicación ejemplifican este problema. Por lo tanto es necesario fortalecer un buen programa de vigilancia, prevención y control de infecciones nosocomiales para evitar en lo posible estos problemas.

REFERENCIAS

1. Richards M, thursky K, Busing K. Epidemiology, prevalence, and sites of infections in intensive care units. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2003;24:3-22.
2. Blot S, Depuydt P, Vogelaers D, Decruyenaere J, Waele J. y col. Colonization status and appropriate antibiotic therapy for nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacteria in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:575-579.
3. The alliance for the prudent use of antibiotics. Executive summary: Global antimicrobial resistance alerts and implications.
4. Pittet D. Infection control and quality health care in the new millennium. *Am J Infect Control* 2005;33:258-267.

β -lactamasas en enterobacterias como principal mecanismo de resistencia a β -lactámicos

Jesús Silva-Sánchez, Ulises Garza-Ramos, Alejandro Sánchez, Teresa Rojas, Fernando Reyna, Berta Carrillo.

Departamento de Resistencia Bacteriana, Centro de Investigaciones Sobre Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública, Av. Universidad Núm. 655, Col. Sta. Ma. Ahuacatlán, 62100, Cuernavaca, Mor., México. Tel: (52) 7773-29-30-21, FAX (52) 7773-17-54-85, E-mail:jsilva@correo.insp.mx

El grupo de los antibióticos β -lactámicos comprende a las penicilinas, cefalosporinas y monobactámicos, éstos actúan inhibiendo las transpeptidasas (PBP) encargadas de realizar los procesos finales de la síntesis de la pared celular (peptidoglicano). La producción de β -lactamasas es el principal mecanismo de resistencia a antibióticos β -lactámicos en enterobacterias,⁷ estas enzimas realizan la hidrólisis del anillo β -lactámico del antibiótico de tal forma que lo inactivan permitiendo a la bacteria sobrevivir. La clasificación de estas enzimas está realizada en base a sus características moleculares y substratos que hidrolizan.^{2,3} Existen principalmente dos enzimas TEM-1 y SHV-1, los genes que las codifican están localizados en plásmidos y tienen la capacidad de conferir resistencia a penicilina y algunas cefalosporinas, debido al uso de cefalosporinas de reciente formulación (cefotaxima, ceftazidima) estas enzimas han evolucionado mediante la sustitución de 1 a 3 aminoácidos cercanos al sitio activo de la enzima y que les permite ahora reconocer e hidrolizar las cefalosporinas de tercera generación, estas enzimas se les conoce como β -lactamasas de espectro extendido (BLEEs).⁶ La presencia de estas enzimas complica el éxito en la terapia antimicrobiana ya que los aislamientos son prácticamente resistentes a todas las cefalosporinas de reciente formulación reduciendo las opciones terapéuticas a carbapenémicos o quinolonas.

En México existen algunos reportes que documentan este tipo de problemas y que causan altos índices de morbi-mortalidad. Entre éstos destacan el brote producido por *Klebsiella pneumoniae* en un hospital de Cuernavaca, Mor. que incluyó 21 niños menores de 2 meses durante un periodo de 4 meses (junio-octubre 1996), la tasa de mortalidad fue del 62% (13 de 21 niños). Este brote fue causado por una sola clona de *K. pneumoniae* determinada por electroforesis en gel de campos pulsados (PFGE) y que fue susceptible únicamente a ciprofloxacina, imipenem y ceftaxim.⁹ Un segundo brote producido por *K. pneumoniae* en un hospital pediátrico de la ciudad de México, en este caso la diseminación de la resistencia fue debido a una clona mayoritaria de este microorganismo y a la transferencia horizontal de un plásmido que contenía al gen pro-

ductor de la enzima SHV-5.⁵ Un tercer brote reportado por el grupo de la Dra. Celia Alpuche, ocurrido en un hospital de la Secretaría de Salud de Durango, el cual incluyó casi tres años de vigilancia epidemiológica con 82 aislamientos clínicos, en este periodo se identificaron dos clonas mayoritarias en los servicios de pediatría y en la unidad de cuidados intensivos neonatal (UCIN), la diseminación de la resistencia a cefalosporinas también fue identificada por dos BLEE (SHV-5 y TLA-1) cuyos genes estaban contenidos en un mismo plásmido.^{1,4}

Diversos estudios realizados en nuestro laboratorio indican una alta prevalencia de las enzimas SHV-2, SHV-5 y TLA-1 en diversos hospitales del país. Las dos primeras corresponden a variantes de la familia SHV-1 con las mutaciones correspondientes a SHV-2 de glicina238serina y en adición a esta mutación la de ácido glutámico240arginina en SHV-5.³ La tercera enzima presenta mayor actividad contra la cefotaxima y está reportada únicamente en nuestro país. Esta enzima comparte las características de las β -lactamasas de clase A de Amblert, su nombre, TLA-1 fue adjudicado en honor a la cultura prehispánica de Morelos, Tlahuica (GenBank AF148067).⁸ Esta enzima ha sido identificada en plásmidos de especies bacterianas como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae*.

La resistencia bacteriana es un problema de salud pública mundial con consecuencias graves de morbi-mortalidad en los hospitales y con pérdidas económicas en las instituciones de salud. Existen cuatro propuestas claves para prevenir la resistencia antimicrobiana: 1) Prevenir la infección, ya sea mediante la vacunación en la población en riesgo y uso apropiado de catéteres en los pacientes hospitalizados. 2) Obtener un diagnóstico y tratamiento efectivo para combatir la infección, esto es, lograr la identificación del patógeno que produce la infección y su susceptibilidad para proponer el tratamiento más adecuado considerando los resultados de susceptibilidad a los diferentes antibióticos o combinación de éstos, tiempo, dosis y ruta de administración. Es importante consultar a los expertos (Comité de Infecciones Nosocomiales), esto reduce los costos de hospitalización. 3) Usar prudentemente los

antibióticos en base a la información local obtenida del patógeno causante de la infección, no de cultivos contaminados y seguir los procedimientos correctos en la toma de muestras. 4) Prevenir la diseminación del patógeno. El uso de procedimientos adecuados para aislar a los pacientes infectados (aire/goteo/contacto), lavado de manos adecuado, son acciones que ayudan a romper la cadena de contagio.

Estas medidas de prevención pretenden disminuir la diseminación y la resistencia bacteriana en las unidades hospitalarias, con la finalidad de apoyar al personal de salud en tomar acciones que repercutan favorablemente en la calidad de atención del paciente y disminuir los costos de hospitalización.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se realizó con apoyo del CONACYT, proyectos: 30938 y SALUD-2003-C01-009.

REFERENCIAS

- Alcantar-Curiel, D., J. C. Tinoco, C. Gayosso, A. Carlos, C. Daza, M. C. Perez-Prado, L. Salcido, J. I. Santos, and C. M. Alpuche-Aranda. 2004. Nosocomial bacteremia and urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* with plasmids carrying both SHV-5 and TLA-1 genes. Clin. Infect. Dis. 38:1067-1074.
- Bush, K., G. A. Jacoby, and A. A. Medeiros. 1995. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob. Agents Chemother. 39:1211-1233.
- <http://www.lahey.org/Studies/?D=http://www.lahey.org/studies/webt.stm&C=404>,
- Martinez G, Alpuche C, Anaya C. et al. 2001. Outbreak of nosocomial sepsis and pneumonia in a Newborn Intensive Care Unit by multiresistant extended-spectrum β -Lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: High impact on mortality. Infect Control Hosp Epidemiol 22:725-728.
- Miranda, G., N. Castro, B. Leanos, et al. 2004. Clonal and Horizontal Dissemination of *Klebsiella pneumoniae* Expressing SHV-5 Extended-Spectrum β -Lactamase in a Mexican Pediatric Hospital, J. Clin. Microbiol. 42:30-35.
- Paterson, D. L. and R. A. Bonomo. 2005. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. Clin. Microbiol. Rev. 18:657-686.
- Silva J. 1996. Mechanisms of antibiotic resistance. Curr. Ther. Res., 57(suppl A):30-35.
- Silva J., M.A. Estrada, U. Garza-Ramos, et al. 2000. TLA-1: A New Plasmidic Extended-Spectrum β -Lactamase from *Escherichia coli*. Antimicrob. Agents and Chemother, 44:997-1003.
- Silva, J., R. Gatica, C. Aguilar, et al. 2001. Outbreak of infection with Extended-spectrum β -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a Mexican hospital. J. Clin. Microbiol, 39: 3193-3196.

Sensibilidad a antibióticos en cepas de *Helicobacter pylori* aisladas de población mestiza e indígena mexicana

Pais Morales J,* Camorlinga Ponce M,** González Valencia G,** Torres López J,** Giono Cerezo S*

* Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN. México D.F. jonatanpais@hotmail.com

** Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, Hospital de Pediatría CMNSXXI, IMSS.

First version received: 05-05-06; first version revised 31-05-06 and 02-06-06.

Second version received: 12-07-06; accepted 20-09-06.

Helicobacter pylori es un bacilo Gram negativo, que se encuentra en la mucosa gástrica del estómago humano, ha sido asociado con el desarrollo de gastritis, úlcera péptica y cáncer gástrico.¹

La mayoría de los individuos colonizados son asintomáticos, un porcentaje reducido llega a sufrir alguna de las enfermedades gastroduodenales asociadas con *H. pylori*. El individuo que desarrolla enfermedad gastroduodenal se recomienda aplicar el tratamiento de erradicación. Los esquemas de tratamiento para erradicar *H. pylori* combinan 2 ó 3 antimicrobianos junto con un inhibidor de la bomba de protones. Entre los antimicrobianos que han mostrado buena utilidad clínica se encuentran, amoxicilina, tetraciclina, claritromicina y metronidazol.² El cultivo es imprescindible para conocer la sensibilidad de la bacteria a los anti-

microbianos, con el fin de aplicar el tratamiento más efectivo, pero también sirve para conocer los porcentajes de sensibilidad en cada población.

El desarrollo de resistencia a amoxicilina y tetraciclina es poco frecuente en México.² Sin embargo, la resistencia al metronidazol es muy elevada en algunas poblaciones, así como la resistencia a claritromicina está aumentando, siendo un problema cada vez mayor.³

En México, la población mestiza ha sido sometida a múltiples tratamientos antimicrobianos, lo que ha favorecido la selección de cepas resistentes, en cambio la población indígena ha tenido menos acceso a los tratamientos con antibióticos, pero se desconoce cuál es la sensibilidad antimicrobiana en cepas de esta última población.

En este trabajo se determinó la sensibilidad a amoxicilina, claritromicina, metronidazol, levofloxacina y tetraciclina, de cepas de *Helicobacter pylori* aisladas de población mestiza e indígena mexicana por el método E-Test, con el objetivo de comparar los porcentajes de resistencia entre la población mestiza y población indígena mexicana. Las cepas de *H. pylori* de población indígena fueron aisladas por la prueba del hilo (String test).⁴

Se trabajó con 5 cepas de *H. pylori* aisladas de jugo gástrico de pacientes de población huichol; con 23 cepas aisladas de pacientes de población nahua, pertenecientes a la población de San Pedro Tlacotenco y a la población de Santa Ana de la delegación Milpa Alta ubicada al sur de la Cd. de México y 12 cepas de *H. pylori* aisladas de población tarahumara, pertenecientes a las poblaciones de San Juanito, San Rafael, Bahuichivo, Bocoína, Chihuahua.

Para la población mestiza mexicana se trabajó 27 cepas de *H. pylori* aisladas de pacientes con enfermedad gastroduodenal del D.F.

La prueba de E-test, es un método de difusión en gradiente del antibiótico y permite determinar la concentración mínima inhibitoria (CMI) de cada cepa, a los antibióticos usados. La interpretación de la concentración mínima inhibitoria como sensible, intermedia o resistente se obtuvo comparando con los resultados obtenidos con los valores de las tablas publicadas por la CLSI para *H. pylori*.²

RESULTADOS

La sensibilidad encontrada para los 5 antibióticos en la población indígena mexicana fue: amoxicilina 40 (100%),

claritromicina 39 (97.43%), levofloxacina 40 (100%), metronidazol 26 (65%), para tetraciclina 40 (100%).

Por otro lado la sensibilidad encontrada para los 5 antibióticos en la población mestiza mexicana fue: Sensibles a amoxicilina 27 (100%), claritromicina 26 (96.42%), para levofloxacina 27 (100%), metronidazol 12 (42.85%), para tetraciclina 27 (100%).

La población huichol presentó 5 (100%) cepas sensibles a amoxicilina con CMI₉₀ de 0.016 µg/ml, 5 (100%) cepas sensibles a claritromicina con CMI₉₀ de 0.032 µg/ml, 5 (100%) cepas sensibles levofloxacina con CMI₉₀ de 0.125 µg/ml y 5 (100%) cepas sensibles a tetraciclina con CMI₉₀ de 0.25 µg/ml, 4 (80%) de las cepas fue sensible a metronidazol con una CMI₉₀ de 8 µg/ml y 1 (20%) de las cepas fue resistente intermedio, datos mostrados en la Tabla 1.

La población nahua presentó 23 (100%) cepas sensibles para amoxicilina con CMI₉₀ de 0.016 µg/ml, 23 (100%) cepas sensibles para claritromicina con CMI₉₀ de 0.016 mg/ml, 23 (100%) cepas sensibles levofloxacina con CMI₉₀ de 0.19 µg/ml y 23 (100%) cepas sensibles tetraciclina con CMI₉₀ de 0.19 mg/ml 13 (56.52%) de las cepas fue sensible a metronidazol con una CMI₉₀ de ≥256 µg/ml, datos mostrados en la Tabla 1.

En la población tarahumara 12 (100%) de las cepas fue sensible a amoxicilina con una CMI₉₀ de 0.023 mg/ml, 12 (100%) de las cepas fue sensible a levofloxacina con una CMI₉₀ de 0.25 µg/ml y 12 (100%) de las cepas fue sensible a tetraciclina con una CMI₉₀ de 0.38 µg/ml, 11 (91.7%) de las cepas fue sensible a claritromicina con una CMI₉₀ de 1.5 µg/ml y 9 (75%) de las cepas presentaron sensibilidad al metronidazol con una CMI₉₀ ≥256 µg/ml, datos mostrados en la Tabla 1.

Tabla 1. Resultados de la sensibilidad antimicrobiana obtenidos por el método E-test para amoxicilina, claritromicina, levofloxacina, metronidazol y tetraciclina en poblaciones indígenas (Huichol, nahua y tarahumara).

Población indígena	Amoxicilina No (%)	Claritromicina No (%)	Levofloxacina No (%)	Metronidazol No (%)	Tetraciclina No (%)
Huichol (n = 5)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	4 (80)	5 (100)
Nahua (n = 23)	23 (100)	23 (100)	23 (100)	13 (56.52)	23 (100)
Tarahumara (n = 12)	12 (100)	11 (91.7)	12 (100)	9 (75)	12 (100)
Población indígena total (n = 40)	40 (100)	39 (97.5)	40 (100)	26 (65)	40 (100)

Tabla 2. Resultados de la resistencia antimicrobiana obtenidos por el método E-test para amoxicilina, claritromicina, levofloxacina, metronidazol y tetraciclina en población mestiza con diferentes diagnósticos (Asintomáticos, gastritis, úlcera).

Población indígena	Amoxicilina No (%)	Claritromicina No (%)	Levofloxacina No (%)	Metronidazol No (%)	Tetraciclina No (%)
Asintomáticos (n = 7)	7 (100)	6 (85.71)	7 (100)	3 (42.86)	7 (100)
Gastritis (n = 10)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	2 (20)	10 (100)
Úlcera (n = 10)	10 (100)	10 (100)	10 (100)	6 (60)	10 (100)
Población mestiza total (n = 27)	27 (100)	26 (96.3)	27 (100)	11 (40.74)	10 (100)

El total de las cepas 27 (100%) de la población mestiza mexicana presentaron sensibilidad a: amoxicilina, levofloxacina y tetraciclina con MIC₉₀ de 0.023 µg/ml, 0.064 µg/ml y 0.125 µg/ml respectivamente, por otro lado 26 (96.3%) de las cepas fue sensible a claritromicina y el 40.74% (11/27) de las cepas fue sensible al metronidazol. La claritromicina presentó una CMI₉₀ de < 0.016 µg/ml y el metronidazol CMI₉₀ de ≥256 µg/ml. Datos mostrados en la Tabla 2.

Las cepas de *H. pylori* que provenían de pacientes pertenecientes a la población mestiza asintomática 7 (100%) presentaron sensibilidad para amoxicilina con una CMI₉₀ de < 0.016 µg/ml, 7 (100%) presentaron sensibilidad a levofloxacina con una CMI₉₀ de 0.047 µg/ml y 7 (100%) presentaron sensibilidad a tetraciclina con una CMI₉₀ de 0.125 µg/ml, 6 (85.71%) de las cepas fue sensible a claritromicina con una CMI₉₀ de 1.5 mg/ml y 3(42.86%) de las cepas fue sensible a metronidazol con una CMI₉₀ de ≥256 µg/ml, Datos mostrados en la Tabla 2.

Las cepas de *H. pylori* de pacientes con diagnóstico de gastritis, pertenecientes a la población mestiza el 100% (10/10) de las cepas fueron sensibles a: amoxicilina, claritromicina, levofloxacina y tetraciclina con CMI₉₀ de 0.016 µg/ml, < 0.016 µg/ml, 0.125 µg/ml, y 0.25 µg/ml respectivamente, 20% (2/10) de las cepas fueron sensibles al metronidazol con una CMI₉₀ de >256 µg/ml, Datos mostrados en la Tabla 2.

Las cepas de *H. pylori* de pacientes con diagnóstico de úlcera, pertenecientes a la población mestiza el 100% (10/10) de las cepas fueron sensibles a: amoxicilina, claritromicina, levofloxacina y tetraciclina con CMI₉₀ de 0.032 µg/ml, < 0.016 µg/ml, 0.064 µg/ml, y 0.032 µg/ml respectivamente, 60% (6/10) de las cepas fueron sensibles al metronidazol con una CMI₉₀ de 32 µg/ml, datos mostrados en la Tabla 2.

En el análisis de sensibilidad a antibióticos no se encontró diferencia para amoxicilina, levofloxacina y tetra-

ciclina entre las poblaciones de estudio, así como no existe diferencia significativa para claritromicina (OR 0.66, 95% IC 0.00-54.37, p = 0.66) y para metronidazol (OR 2.67, 95% IC 0.88-8.26, p = 0.055).

CONCLUSIÓN

No se detectó diferencia en la sensibilidad a antibióticos entre la población mestiza y las poblaciones indígenas estudiadas.

REFERENCIAS

1. Dunn B.E, Cohen H and Blaser J.M.1997. *Helicobacter pylori*. Clinical Microbiology Review.10:720-741.
2. Chihu L., Ayala G, Mohar A., et al. 2005. Antimicrobial resistance and characterization of *Helicobacter pylori* strains isolated from Mexican adults with clinical outcome. J Chemother. 17:270-276.
3. Torres J., Camorlinga M., Pérez G., et al. 2001. Increasing Multidrug Resistance in *Helicobacter pylori* Strains Isolated from Children and Adults in Mexico. J. Clin. Microbiol.; 39:2677-2680.
4. Torres J, Camorlinga M, Perez-Perez G, et al. 2001. Validation of the string test for the recovery of *Helicobacter pylori* from gastric secretions and correlation of its results with urea breath test results, serology, and gastric pH levels. J Clin. Microbiol:1650-1651.

Correspondencia:

Jesús Silva-Sánchez

Departamento de Resistencia Bacteriana,
Centro de Investigaciones Sobre Enfermedades
Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública,
Av. Universidad Núm. 655,
Col. Sta. Ma. Ahuacatitlán, 62100,
Cuernavaca, Mor., México.
Tel: (52) 7773-29-30-21,
Fax (52) 7773-17-54-85,
E-mail: jsilva@correo.insp.mx