

# Susceptibilidad de 1,100 cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas en 1997 de siete países de América Latina y el Caribe

MICHAEL R. JACOBS,\* PETER C. APPELBAUM\*

## RESUMEN

La susceptibilidad antimicrobiana a agentes  $\beta$ -lactámicos y no  $\beta$ -lactámicos de 1,100 aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* recuperados en 1997 de 16 Centros en Argentina, Brasil, Chile, México, Panamá, Venezuela y las Antillas se estudió usando la prueba E y métodos de difusión de disco. Un total de 23.6% de aislamientos tuvieron una CIM a la penicilina incrementada (16.7% con susceptibilidad intermedia y 6.9% resistentes). La susceptibilidad de los otros agentes estudiados, de los más activos a los menos activos, fue: amoxicilina/clavulanato (99.5% susceptibles), cloranfenicol (93.2%), cefotaxima (91.7%), eritromicina (87.1%), tetraciclina (74.6%), trimetoprim/sulfametoxazol (TMP-SMZ) (55.4%) y cefaclor (52.8%). La mayor proporción de cepas resistentes a la penicilina, cloranfenicol, eritromicina, tetraciclina y TMP-SMZ se encontró en cepas de México, mientras que la resistencia a estos agentes fue menor en cepas de las Antillas. La prevalencia de resistencia a la penicilina (incluyendo aislamientos intermedios y resistentes) en cada uno de los países, de la mayor a la menor, fue como sigue: México (40.8%), Chile (31.3%), Panamá (23.0%), Venezuela (21.9%), Argentina (19.9%), Brasil (12.9%) y las Antillas (7.1%). Con base en los actuales niveles de resistencia antimicrobiana de *S. pneumoniae* en América Latina y países del Caribe, se necesitan esfuerzos continuos en la vigilancia a fin de guiar el tratamiento empírico clínico y ayudar a un uso prudente de los agentes antimicrobianos.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*, países de América Latina y el Caribe,  $\beta$ -lactámicos.

## ABSTRACT

The antimicrobial susceptibility to  $\beta$ -lactam and non- $\beta$ -lactam agents of 1,100 isolates of *Streptococcus pneumoniae* recovered in 1997 from 16 centers in Argentina, Brazil, Chile, Mexico, Panama, Venezuela and West Indies was studied using E-test and disk diffusion methods. A total of 23.6% of isolates had raised penicillin MICs (16.7%, intermediate and 6.9% resistant). The susceptibility of the other agents tested, from most active to least active, were amoxycillin/clavulanate (99.5% susceptible); chloramphenicol (93.2%); cefotaxime (91.7%); erythromycin (87.1%); tetracycline (74.6%); trimethoprim/sulphamethoxazole (TMP-SMZ) (55.4%); and cefaclor (52.8%). The highest proportion of strains resistant to penicillin, chloramphenicol, erythromycin, tetracycline and TMP-SMZ was found in strains from Mexico while resistance to these agents was lowest in strains from the West Indies. Prevalence of penicillin resistance (including intermediate and resistant isolates) in each of the countries, from highest to lowest was, Mexico (40.8%); Chile (31.3%); Panama (23.0%); Venezuela (21.9%); Argentina (19.1%); Brazil (12.9%); and West Indies (7.1%). Based on current levels of antimicrobial resistance of *S. pneumoniae* in Latin American and Caribbean countries, continued surveillance efforts are necessary in order to guide clinical empiric treatment and provide for judicious use of antimicrobial agents. © 2000 Elsevier Science B. V. and International Society of Chemotherapy. All rights reserved.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, Latin American and Caribbean countries,  $\beta$ -lactam.

## INTRODUCCIÓN

*Streptococcus pneumoniae* es el patógeno bacteriano más común asociado con infecciones del tracto respiratorio, tales como otitis media, sinusitis y neumonía en adultos y niños.<sup>1</sup> En los países en desarrollo más de un millón de muertes ocurren anualmente en niños menores de cinco años de edad debido a infecciones causadas por *S.*

\* Grupo de Estudio LASER. Susceptibility of 1,100 *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in 1997 from seven Latin American and Caribbean countries. Traducido de International Journal of Antimicrobial Agents 2000;16:17-24.

*pneumoniae*.<sup>2</sup> La vacuna existente polisacárida neumocócica 23-valente resulta en una producción limitada de anticuerpos en niños menores de dos años de edad y es sólo 64% efectiva en la vejez.<sup>3</sup> Aunque se están realizando esfuerzos por desarrollar efectivas vacunas conjugadas con proteínas, los medios actuales de combatir estas infecciones es el diagnóstico temprano y el tratamiento antimicrobiano racional.

A partir del desarrollo de resistencia a  $\beta$ -lactámicos y otros agentes antimicrobianos, el tratamiento empírico de infecciones por *S. pneumoniae* se ha vuelto aún más desafiante. La prevalencia de resistencia a la penicilina, otros  $\beta$ -lactámicos y otras clases de agentes antimicrobianos se ha incrementado en todo el mundo desde el desarrollo de resistencia a la penicilina en *S. pneumoniae* en la década de 1960.<sup>4</sup> Similar a esta tendencia mundial, la prevalencia de resistencia en países latinoamericanos también está aumentando. Los neumococos resistentes a la penicilina se reportaron por primera vez de Sudamérica en 1987, en Chile.<sup>5</sup> Entre 1993 y 1996, la resistencia a la penicilina se estudió en cepas de *S. pneumoniae* aisladas de niños en varios países de América Latina (Argentina, Brasil, Colombia, México y Uruguay). La mayor prevalencia de resistencia a la penicilina en estos estudios se reportó en la Ciudad de México, con 23.2% de los aislamientos reportados como resistentes y 25.9% de los reportados como con susceptibilidad intermedia.<sup>6-10</sup>

Debido a que la mayor parte de las infecciones del tracto respiratorio son tratadas empíricamente, es necesario continuar la vigilancia de la resistencia de *S. pneumoniae*. Este estudio se realizó para determinar la actual susceptibilidad de aislamientos de *S. pneumoniae* a agentes  $\beta$ -lactámicos y no  $\beta$ -lactámicos. Se aislaron cepas de siete países latinoamericanos y del Caribe y un protocolo estandarizado se usó durante todo el estudio para asegurar la comparabilidad de los resultados.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### *Aislamientos bacterianos*

Se usaron cepas consecutivas de *S. pneumoniae* aisladas de mayo a diciembre de 1997 de niños y adultos en 16 centros participantes en el estudio. Sólo se incluyó en el estudio un aislamiento por paciente. Los centros

de estudio en Argentina, Brasil, Chile, México, Panamá, Venezuela y las Antillas fueron como sigue: Hospital Infantil de México, Ciudad de México, México; Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México; Médica Sur, Ciudad de México, México; Instituto Nacional de la Nutrición, Ciudad de México, México; Hospital de Cáncer, I. I. Emílio Ribas, Sao Paulo, Brasil; Laboratorio Fleury, Sao Paulo, Brasil; Laboratorio Lamina, Río de Janeiro, Brasil; Laboratorio Médico, Florianópolis, Brasil; British Hospital, Buenos Aires, Argentina; Centro de Infectología, Buenos Aires, Argentina; Instituto de Diagnostica, Caracas, Venezuela; Instituto Pediátrico La Florida, Caracas, Venezuela; CAREC, Trinidad, las Antillas; Universidad de las Antillas, Jamaica, las Antillas; Caja Seguro Central, Ciudad de Panamá, Panamá; Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

La identificación de los aislamientos se confirmó mediante susceptibilidad a la optoquina. La fuente del espécimen, la edad del paciente y el estado del mismo (hospitalizado o ambulatorio) se registraron para cada aislamiento estudiado. Los aislamientos fueron probados al aislarlos o después de recuperarlos del almacenamiento de -20 a -70°C.

## PRUEBA DE SUSCEPTIBILIDAD

La susceptibilidad antibiótica se realizó en los 16 centros por el método de la prueba *E* (AB Biodisk, Solna, Suecia) para amoxicilina/clavulanato, penicilina, cefaclor y cefotaxima de acuerdo con el procedimiento recomendado por el fabricante. Se usó agar Mueller-Hinton suplementado con sangre de oveja al 5% (BBL, Cockeysville, MD). La susceptibilidad a la eritromicina, trimetoprim/sulfametoxazol (TMP-SMZ), cloranfenicol y tetraciclina se determinó por difusión de disco de acuerdo con los procedimientos del Comité Nacional para estándares de Laboratorio Clínico (NCCLS).<sup>11</sup> Las cuatro tiras de la prueba *E* y los cuatro discos (BBL) se colocaron en una sola placa de agar de 15 cm diámetro para cada aislamiento estudiado.

La estandarización de los procedimientos de prueba se implantó proporcionando lotes comunes de tiras de prueba *E*, discos, medios y filtros de control de calidad para cada laboratorio. Además, antes de empe-

zar, cada laboratorio probó los organismos de control de calidad durante cuatro días. La prueba de los aislamientos clínicos empezó sólo después de que se obtuvieron resultados satisfactorios para todos los agentes y después de que los organismos de control de calidad fueron probados. El control de calidad diario en cada prueba (utilizando *S. pneumoniae* ATCC 49619) y el control de calidad semanal (utilizando *Escherichia coli* ATCC 25922 y ATCC 35218, y *Streptococcus aureus* ATCC 29213 y ATCC 25923) fueron realizados por cada laboratorio durante el estudio. Los resultados de la prueba no se aceptaron si algún resultado de susceptibilidad para los organismos de control de calidad estaba fuera del intervalo en el día de la prueba.

#### INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS DE SUSCEPTIBILIDAD

Los puntos de corte utilizados se muestran en los cuadros 1 y 2. Los diámetros de la zona de inhibición de los agentes antimicrobianos estudiados mediante difusión de disco (eritromicina, cloranfenicol, tetraciclina y TMT-SMZ) se interpretaron de acuerdo con los puntos de corte del NCCLS.<sup>12</sup> La interpretación del resultado de estos agentes es total, ya que se encontraron distribuciones bimodales de la población de cepas susceptibles y resistentes, y la resistencia es absoluta.<sup>4</sup> La interpretación de las CMI de b-lactámicos es más compleja, ya que las distribuciones de la población muestran valores continuos de la CMI, los cuales se explican por los múltiples cambios en las proteínas de unión a la penicilina responsables de la resistencia a b-lactámicos en *S. pneumoniae*. De manera adicional, la resistencia a los b-lactámicos es relativa, y depende del b-lactámico específico usado, su dosis, ruta de administración y del sitio de infección. Las CMI de la penicilina y la cefotaxima se interpretaron de acuerdo con los puntos de corte del NCCLS tradicionales usadas para definir la resistencia a la penicilina *in vitro* de *S. pneumoniae*, lo cual necesita interpretarse de acuerdo con los factores mencionados arriba, y para reflejar el uso de cefotaxima en infecciones meníngeas.<sup>12</sup> Los criterios interpretativos usados para amoxicilina/clavulanato y cefaclor se basaron en el modelo y vigilancia farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/TD) y en estudios clínicos.<sup>13-17</sup> Este enfoque PK/PD para de-

**Cuadro 1.** Criterios interpretativos para agentes estudiados por difusión de disco.<sup>11</sup>

Agente antimicrobiano	Contenido del disco (mg)	Diámetro de zona (mm)		
		Susceptible	Intermedio	Resistente
Eritromicina	15	<sup>3</sup> 21	16-20	£ 15
Cloranfenicol	30	<sup>3</sup> 21	—	£ 20
Tetraciclina	30	<sup>3</sup> 23	19-22	£ 18
TMP-SMZ	25	<sup>3</sup> 19	16-18	£ 15

**Cuadro 2.** Criterios interpretativos para agentes estudiados por la prueba E.

Agente antimicrobiano	Susceptible (mg/L)	Intermedio (mg/L)	Resistente (mg/L)
Penicilina <sup>a</sup>	£ 0.06	0.12-1	<sup>3</sup> 2
Amoxicilina/clavulanato <sup>b</sup>	£ 2/1	4/2	<sup>3</sup> 8/4
Cefaclor <sup>b</sup>	£ 0.5	1	<sup>3</sup> 2
Cefotaxima <sup>a</sup>	£ 0.5	1	<sup>3</sup> 2

<sup>a</sup>NCCLS<sup>12</sup>

<sup>b</sup>PK/PD<sup>13,14</sup>

finir los puntos de corte se ha usado en un gran número de agentes antimicrobianos b-lactámicos orales para expresar la actividad *in vivo* de los agentes orales y, para cada b-lactámico oral de manera individual, más que para basar la interpretación en la extrapolación de las CMI de la penicilina.<sup>13,14</sup> Este acercamiento ha sido apoyado para amoxicilina/clavulanato y cefaclor en estudios clínicos recientes que correlacionan erradicación bacteriana *in vivo* de patógenos en otitis media con CMI de antimicrobianos.<sup>16,17</sup> y la revisión más reciente del NCCLS publicada en enero del 2000, que incluye interpretaciones individuales para muchos b-lactámicos orales.<sup>18</sup>

#### RESULTADOS

Mil cien aislamientos se incluyeron en el estudio. Los sitios de origen de los aislamientos fueron el tracto respiratorio inferior (30.2%), la nasofaringe (20.8%), la sangre (24.2%), el líquido cefalorraquídeo (7.1%), el oído (6.6%), el ojo (6.4%) y otras fuentes o fuentes no especificadas (4.7%). El intervalo de la CMI y los va-

lores de la CMI<sub>50/90</sub> de los b-lactámicos estudiados se muestran en el cuadro 3 y los porcentajes de cepas susceptibles a todos los agentes estudiados se muestran en el cuadro 4. En general, 76.4% de los aislamientos fueron susceptibles a la penicilina, 16.7% fueron intermedios y 6.9% resistentes y el intervalo de la CMI y los valores de la CMI<sub>50</sub> y CMI<sub>90</sub> de penicilina, amoxicilina/clavulanato y cefotaxima fueron similares. Sin embargo, los intervalos de la CMI y los valores de la CMI<sub>50</sub> y CMI<sub>90</sub> de cefaclor fueron considerablemente mayores que los de los de otros b-lactámicos estudiados, y las CMIs de las cepas más resistentes fueron > 256 mg/L, en comparación con 8 mg/L para los otros tres agentes (cuadro 3).

Con base en los puntos de corte usados en este estudio, los antimicrobianos más activos fueron amoxicilina/clavulanato (99.5% susceptible), cloranfenicol (93.2%) y cefotaxima (91.7%), seguidos de eritromicina (87.1%), penicilina (76.4%), y tetraciclina (74.6%)

(cuadro 4). Los agentes menos activos fueron TMP-SMZ (55.4%) y cefaclor (52.8%). Debe hacerse notar que las interpretaciones de amoxicilina/clavulanato, eritromicina, tetraciclina, TMP-SMZ y cefaclor se basan en el uso oral de estos agentes, mientras que las de penicilina y cefotaxima se basan principalmente en administración intravenosa a altas dosis para infecciones meníngeas, como se describe en la sección de material y métodos. Además, los resultados obtenidos para amoxicilina/clavulanato son casi idénticos a los obtenidos con amoxicilina contra *S. pneumoniae*, ya que este organismo no produce b-lactamasas.<sup>4,14</sup> La resistencia a múltiples fármacos se detectó en 10% de las cepas, con significativa resistencia cruzada entre penicilina y agentes no b-lactámicos.

De las 840 cepas susceptibles a la penicilina, todas fueron susceptibles a amoxicilina/clavulanato y casi todos los aislamientos (99.9%) fueron susceptibles a la cefotaxima. Las CMIs de amoxicilina/clavulanato

**Cuadro 3.** Valores de la CMI (mg/L) de aislamientos a la penicilina, amoxicilina/clavulanato, cefaclor y cefotaxima.

Agente antimicrobiano	Todos los aislamientos (n = 1,100)		Susceptibles a la penicilina (n = 840)		Intermedios a la penicilina (n = 183)		Resistentes a la penicilina (n = 76)	
	Intervalo	CMI <sub>50/90</sub>	Intervalo	CMI <sub>50/90</sub>	Intervalo	CMI <sub>50/90</sub>	Intervalo	CMI <sub>50/90</sub>
Penicilina	≤ 0.016-8	0.03/1	≤ 0.016-0.06	≤ 0.016/0.06	0.125-1	0.25/1	2-8	2/4
Amoxicilina/clavulanato	≤ 0.016-8	0.016/0.5	≤ 0.016-0.125	≤ 0.016/0.03	≤ 0.016-4	0.125/1	0.25-8	1/2
Cefaclor	≤ 0.016 - > 256	0.5/8	≤ 0.016 -2	0.5/1	0.03 - > 256	2/64	0.5 - > 256	256 - > 256
Cefotaxima	< 0.016-8	0.03/0.5	≤ 0.016-1	0.03/0.06	≤ 0.016-4	0.25/1	0.25-8	1/2

**Cuadro 4.** Porcentaje de aislamientos susceptibles a varios agentes antimicrobianos con base en las categorías de la CMI de penicilina<sup>a</sup>.

Agente antimicrobiano	Todos los aislamientos (n = 1,100)			Susceptibles a la penicilina (n = 840)			Intermedios a la penicilina (n = 183)			Resistentes a la penicilina (n = 76)		
	Suscep. %	Inter. %	Resist. %	Suscep. %	Inter. %	Resist. %	Suscep. %	Inter. %	Resist. %	Suscep. %	Inter. %	Resist. %
Amoxicilina/clavulanato	99.5	0.4	0.1	100	0	0	99.6	0.4	0	94.7	3.9	1.4
Cefaclor	52.8	28.4	18.8	65.4	30.6	4.0	16.1	30.0	53.9	1.3	0	98.7
Cefotaxima	91.7	4.8	3.5	99.9	0	0.1	87.4	9.3	3.3	11.8	46.1	42.1
Cloranfenicol	93.2	n.d.	6.8	98.0	n.d.	2.0	86.9	n.d.	13.1	55.8	n.d.	44.2
Eritromicina	87.1	2.5	10.4	94.0	1.2	4.8	64.7	8.7	26.6	61.0	2.6	36.4
Tetraciclina	74.6	7.3	18.1	80.7	7.1	12.2	60.2	7.6	32.2	40.8	7.9	51.3
TMP-SMZ	55.4	7.7	36.9	65.8	8.5	25.7	28.8	6.0	65.2	5.2	2.6	92.2

<sup>a</sup>Estas categorías de penicilina son: CMIs ≤ 0.06 mg/L, susceptibles; 0.12-1 mg/L, intermedias;<sup>3</sup> 2 mg/L, resistentes.<sup>12</sup> n.d.: no disponible.

**Cuadro 5.** Porcentaje de aislamientos susceptibles a agentes antimicrobianos por país.

	Todos los aislamientos (n = 1,100)	México (n = 285)	Brasil (n = 310)	Argentina (n = 188)	Venezuela (n = 73)	Las Antillas (n = 84)	Panamá (n = 61)	Chile (n = 99)
Penicilina	76.4	59.2	87.1	80.9	78.1	92.9	77.0	68.7
Amoxicilina/clavulanato	99.5	98.6	100	99.5	100	100	100	100
Cefaclor	52.8	43.1	55.2	55.3	75.3	40.5	45.9	74.7
Cefotaxima	91.7	84.2	99.4	87.2	98.6	98.8	91.8	86.9
Cloranfenicol	93.2	86.3	97.7	96.3	84.9	100	86.9	97.0
Eritromicina	87.1	74.3	95.2	91.5	76.7	98.8	85.2	90.9
Tetraciclina	74.6	64.7	77.4	83.5	72.6	84.5	67.2	74.7
TMP-SMZ	55.4	43.9	49.0	62.8	86.3	82.1	52.5	52.5

para las cepas susceptibles a la penicilina variaron de £ 0.016 a 0.125 mg/L (CMI<sub>50/90</sub>, £ 0.016/0.06). Las CMIs de cefotaxima variaron de £ 0.016 a 1 mg/L (CMI<sub>50/90</sub>, £ 0.03/0.06). La mayor parte de las cepas fueron también susceptibles al cloranfenicol (98.0%) y la eritromicina (94.0%). La tetraciclina siguió en actividad, con 80.7% de cepas susceptibles. La actividad del cefaclor y TMP-SMZ contra cepas susceptibles a la penicilina fue menor que los otros agentes estudiados (65.4 y 65.8%), respectivamente).

De las 183 cepas intermedias a la penicilina, 99.6% fueron susceptibles a amoxicilina/clavulanato, con CMIs que variaron de £ 0.016 a 4 mg/L (CMI<sub>50/90</sub>, 0.125/1 mg/L). Un total de 3.3% de las cepas intermedias a la penicilina fueron resistentes a la cefotaxima, con CMIs que variaron de £ 0.016 a 4 mg/L (CMI<sub>50/90</sub>, 0.25/1 mg/L) y 13.1% fueron resistentes al cloranfenicol. La eritromicina y la tetraciclina siguieron en actividad, con 26.6% de las cepas intermedias a la penicilina resistentes a la eritromicina y 32.2% a la tetraciclina. Los agentes menos activos contra este grupo fueron TMP-SMZ (65.2% resistentes) y cefaclor (30% intermedias y 53.9% resistentes). Las CMIs del cefaclor variaron de 0.03 a > 256 mg/L (CMI<sub>50/90</sub>, 2/64).

De las 76 cepas resistentes a la penicilina, 72 (94.7%) fueron susceptibles a amoxicilina/clavulanato, un aislamiento fue resistente con una CMI de 8 mg/L y tres fueron intermedios con CMIs de 4 mg/L.

Las CMIs de amoxicilina/clavulanato para las cepas resistentes a la penicilina variaron de 0.25 a 8 mg/L (CMI<sub>50/90</sub>, 1/2 mg/L): Aproximadamente una tercera parte (36.4%) de las cepas resistentes a la penicilina fueron resistentes a la eritromicina. Un total

de 46.1% de las cepas resistentes a la penicilina fueron intermedias y 42.1% fueron resistentes a la cefotaxima, con CMIs que variaron de 0.25 a 8 mg/L (CMI<sub>50/90</sub>, 1/2 mg/L). Aproximadamente la mitad de las cepas resistentes a la penicilina fueron resistentes a cloranfenicol (44.2%) y a la tetraciclina (51.3%). Los agentes menos activos contra las cepas resistentes a la penicilina fueron TMP-SMZ y cefaclor, con resistencia de 92.2 y 98.7%, respectivamente. Las CMIs de cefaclor variaron de 0.5 a > 256 mg/L (CMI<sub>50/90</sub> 256/> 256).

La mayor prevalencia de resistencia a la penicilina se encontró en aislamientos de niños. De 18.7% de cepas de pacientes menores de dos años de edad, 70.7% fueron susceptibles a la penicilina en comparación con 80.0% para cepas de pacientes mayores de dos años de edad ( $p = 0.006$ ). De manera similar, de 21.3% de cepas de pacientes de 3 a 10 años de edad, 73.9% fueron susceptibles a la penicilina, en comparación con 82.5% de cepas de pacientes mayores de 10 años de edad ( $p = 0.0002$ ). No hubo diferencias significativas en la susceptibilidad a la penicilina de pacientes hospitalizados (78.7%) vs ambulatorios (75.6%).

El análisis de la prevalencia de susceptibilidad a la penicilina por país mostró que ésta fue menor en cepas de México y mayor en cepas de las Antillas (cuadro 5). De los 284 neumococos estudiados de México, 59.2% fueron susceptibles a la penicilina, en comparación con 92.9% de las Antillas. Brasil tuvo la siguiente prevalencia más alta de organismos susceptible, a la penicilina (87.1%), seguido de Argentina (80.9%), Venezuela (78.1%), Panamá (77.0%) y Chile (68.7%).

## DISCUSIÓN

Se encontró una considerable variación en la prevalencia de la susceptibilidad de *S. pneumoniae* a la penicilina entre distintos centros de los siete países incluidos en este estudio, con un intervalo de 92.9% en las Antillas a 59.2% en México (cuadro 5). Aunque los estudios de vigilancia nacional en países de América Latina han sido limitados, en años recientes se han reportado hallazgos similares. Con base en un estudio de 1993 a 1996 de resistencia a la penicilina de cepas de *S. pneumoniae* aisladas de niños en América Latina, los valores resistentes e intermedios a la penicilina, respectivamente, fueron 11.3 y 13.1% en Argentina; 1.4 y 20% en Brasil; 3.1 y 8.9% en Colombia; 23.2 y 25.9%, en la Ciudad de México y 8.8 y 21.4% en Uruguay.<sup>6-10</sup> En comparación, los valores resistentes e intermedios a la penicilina para este estudio, respectivamente, fueron 5.8 y 13.3% en Argentina, 0 a 12.9% en Brasil, y 16.6 y 24.2% en México.

Con base en el patrón de incremento de resistencia a la penicilina observado durante los pasados diez años en otros países, es probable que la resistencia incrementada en los países de América Latina que tienen valores bajos de resistencia. La resistencia a la penicilina de aislamientos colectados entre 1994 y 1996 en Uruguay, por ejemplo, era de 40% (incluyendo cepas intermedias y resistentes).<sup>10</sup> Éste fue un significativo incremento en un estudio de 10 años de cepas colectadas entre 1985 y 1989 en Uruguay en el cual sólo 3 de las 95 cepas estudiadas tenían resistencia intermedia a la penicilina.<sup>9</sup>

Estudios previos han asociado mayor prevalencia de resistencia antibiótica en *S. pneumoniae* con edad del paciente (mayor en niños), asistencia a guardería y exposición previa a antibióticos.<sup>20-23</sup> De manera similar, este estudio demostró un mayor nivel de resistencia en niños, particularmente en menores de dos años de edad. La información con respecto a la asistencia a guardería y uso previo de antibióticos no estuvo disponible en el presente estudio.

La resistencia de *S. pneumoniae* no se limita a  $\beta$ -lactámicos y este estudio muestra mayor evidencia del surgimiento de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a múltiples fármacos (DRSP). Se mostró significativa resistencia cruzada entre penicilina y agentes no  $\beta$ -lactá-

micos (cloranfenicol, eritromicina, tetraciclina y TMP-SMZ). Aunque los mecanismos de resistencia son diferentes entre los agentes  $\beta$ -lactámicos y no  $\beta$ -lactámicos, la prevalencia de resistencia en los agentes no  $\beta$ -lactámicos aumentó de manera significativa entre cepas susceptibles e intermedias a la penicilina y nuevamente entre cepas intermedias y resistentes a la penicilina.

El agente antimicrobiano más activo entre cepas intermedias a la penicilina fue amoxicilina/clavulanato, seguido de cefotaxima, cloranfenicol, eritromicina, tetraciclina, TMP-SMZ y cefaclor. La amoxicilina/clavulanato fue también el agente estudiado más activo contra cepas resistentes a la penicilina, seguido de eritromicina, cefotaxima, cloranfenicol, tetraciclina, TMP-SMZ y cefaclor. Sin embargo, debe observarse que los puntos de corte para cefotaxima y cloranfenicol se basan en el uso parenteral de estos agentes para tratar meningitis, mientras que los puntos límite para los otros agentes se basan en el uso oral en pacientes ambulatorios con otitis media y sinusitis.

Debido al creciente número de neumococos resistentes, el médico se enfrenta a decisiones, difíciles de tratamiento. El conocimiento insuficiente en relación con el tratamiento de infecciones, neumocócicas no susceptibles a la penicilina, ya que se han realizado pocos estudios ciegos, comparativos, prospectivos. Recientemente, el Grupo de Trabajo Terapéutico de *S. pneumoniae* Resistente a Fármacos (DRSPTWG) de los Centros para el Control de Enfermedades hizo recomendaciones para el tratamiento de la otitis media aguda (OMA).<sup>24</sup> El grupo de trabajo recomendó a la amoxicilina como el agente de primera elección para OMA no complicada. Para pacientes de alto riesgo (por ejemplo, pacientes con reciente exposición a fármacos, menores de dos años de edad y/o asistencia a guardería, en la actualidad se recomiendan mayores dosis de amoxicilina y amoxicilina/clavulanato (más de 70 a 90 mg/kg por día de amoxicilina). Para fallas del tratamiento con amoxicilina, debe elegirse un antibiótico que sea efectivo para el tratamiento de organismos productores de  $\beta$ -lactamasa y que también sea activo contra el neumococo resistente. Éstos deben incluir amoxicilina/clavulanato (especialmente si se da a mayores dosis del componente amoxicilina), cefuroxima axetilo y ceftriaxona intramuscular. La timpanocentesis puede

estar justificada en casos refractarios de otitis media a fin de obtener el agente patógeno causal y los resultados de las pruebas de susceptibilidad *in vitro* para ayudar al médico en la elección del tratamiento. Si se ha cultivado e identificado el agente patógeno, la clindamicina es otra opción de tratamiento, ya que puede ser efectiva contra algunas cepas de *S. pneumoniae* resistentes a b-lactámicos y macrólidos.

El tratamiento de meningitis y bacteremia neumocócicas es adicionalmente desafiante debido a la pobre penetración del fármaco en el LCR en la meningitis y a la carga masiva del organismo en la bacteremia. La cefotaxima o ceftriaxona más vancomicina se han recomendado como tratamiento de la meningitis para cepas susceptibles a la penicilina.<sup>25</sup> En reportes de casos de meningitis debida a cepas resistentes a la penicilina se ha mostrado que el imipenem y el meropenem son efectivos.<sup>26,27</sup> En adultos con bacteremia neumocócica, se han recomendado dosis altas de penicilina G intravenosa (150,000-250,000 U/kg por día) para cepas intermedias a la penicilina.<sup>28</sup>

El tratamiento de infecciones respiratorias, sobre todo la OMA, es especialmente desafiante, ya que no se obtienen cultivos de manera rutinaria para aislamiento y prueba de susceptibilidad de patógenos. Los estudios de vigilancia, como éste, son una guía importante para los médicos que se enfrentan a decisiones de tratamiento y ayudarán a un uso prudente de los agentes antimicrobianos. Además, debido al cambio y frecuencia de resistencia antimicrobiana de cepas de *S. pneumoniae* aisladas en muchos países de América Latina, en la actualidad es aún más imperativo que continúen los esfuerzos en la vigilancia en esta área, con uso de metodología estandarizada para asegurar la comparabilidad de resultados de los centros en un estudio y entre estudios. Adicionalmente, los lineamientos de análisis usados para la interpretación de los valores de susceptibilidad a b-lactámicos necesitan basarse en el sitio de infección y en la dosis y ruta de administración del b-lactámico proporcionado. Previamente se ha puesto mayor atención a la interpretación de los resultados de susceptibilidad de *S. pneumoniae* en infecciones meníngeas. En la actualidad se están desarrollando puntos de corte interpretativos de b-lactámicos para aplicación a otras situaciones clínicas, incluyen-

do la administración IV para infecciones sistémicas pero no meníngeas, y la administración oral e IM para infecciones localizadas tales como la OMA, sinusitis y bronquitis. La aplicación de parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos y la correlación de datos de susceptibilidad con resultado bacteriológico de infecciones en humanos han ayudado en gran medida en este proceso. Tales esfuerzos necesitan continuar a medida que cambien en los regímenes de dosificación y se introduzcan nuevos agentes.

## RECONOCIMIENTOS

Los miembros del grupo de estudio LASER incluyen a: Adriana Sucari y Horacio López, Centro de Infectología, Buenos Aires, Argentina; Beatriz Sarachian, British Hospital, Buenos Aires, Argentina; Jorge Sampaio, Laboratorio Lamina, Río de Janeiro, Brasil; Favia Rossi, Instituto de Infectología Emilio Ribas, Sao Paulo, Brasil; Caio Mendes, Laboratorio Fleury y LIM 54 Universidad de Sao Paulo, Sao Paulo, Brasil; Cassia María Zoccoli, Laboratorio Médico Santa Luzia, Florianapolis, Brasil; Elizabeth Palavecino, Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; Silvio Vega, Facultad de Medicina, Universidad de Panamá, Panamá; Eduardo Rodríguez Noriega y María del Rayo Morfín Otero, Instituto de Patología Infecciosa y Experimental, Ciudad de México, México; Francisco Ruiz Sánchez, Centro Universitario Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México; Demóstenes Gómez Barreto del Departamento de Infectología y Luz Elena Espinosa de los Monteros, Departamento de Bacteriología Especial, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México; José Sifuentes y Ana Lilia Rolón, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México; Amando Martín, Instituto Diagnóstico, Caracas, Venezuela; José Antonio Suárez, Instituto Pediátrico La Florida, Caracas, Venezuela; las Antillas, Faridah Moosdeen, Universidad de las Antillas, Jamaica (actualmente Sociedad de Quimioterapia, Londres); Parimi Prabhakar, Caribbean Epidemiology Center (PAHO/WHO), Trinidad y Tobago. Los autores expresan su gratitud a L.M. Koeth por la ayuda en la preparación del manuscrito. Este estudio fue financiado en parte

por una beca de investigación de SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Inc.

## REFERENCIAS

- Musher DM. Infections caused by *Streptococcus pneumoniae*: clinical spectrum, pathogenesis, immunity and treatment. Clin Infect Dis 1992;14:801-7.
- DiFabio JL, Homma A, DeQuadros C. Pan American Health Organization epidemiological surveillance network for *Streptococcus pneumoniae*. Microb Drug Resistance 1997;3:131-3.
- Bolan G, Broome CV, Facklam RR *et al*. Pneumococcal vaccine efficacy in selected populations in the United States. Ann Intern Med 1986;104:1-6.
- Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an overview. Clin Infect Dis 1992;15:77-83.
- Juliet C, Giglio MS, Camponovo R. Sensibilidad de *Streptococcus pneumoniae* y su importancia clínica. Rev Med Chil 1987;115:852-7.
- Rossi A, Ruvinsky R, Regueira M *et al*. Distribution of capsular types and penicillin-resistance of strains of *Streptococcus pneumoniae* causing systemic infections in Argentinean children under 5 years of age. Microb Drug Resistance 1997;3:135-140.
- De Cunto Brandileone MC, Simonsen Dies Vieira V, Tadeu Casagrande S *et al*. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from Brazilian children with invasive infections. Microb Drug Resistance 1997;3:141-6.
- Castaneda E, Leal AL, Castillo O *et al*. Distribution of capsular types and antimicrobial susceptibility of invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Colombian children. Microb Drug Resistance 1997;3:147-51.
- Echaniz-Aviles G, Velázquez-Meza MA, Carnalla-Barajas MN *et al*. Antimicrob susceptibilities and capsular types of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolated in children in Mexico city. Microb Drug Resistance 1997;3:153-7.
- Hortal M, *Pneumococcus* Study Group. Capsular type distribution and susceptibility to antibiotics of *Streptococcus pneumoniae* clinical strains isolated from Uruguayan children with systemic infections. Microb Drug Resistance 1997;3:159-63.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. 6<sup>th</sup> ed; Approved Standard. [M2-A6] Wayne PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1997.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Testing, Eighth Informational Supplement. [M100-S8] Wayne PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1998.
- Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. Pediatr Infect Dis J 1996;15:255-9.
- Jacobs MR, Bajaksouzian S, Zilles A *et al*. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to oral antimicrobial agents based on pharmacodynamic parameters: U.S. surveillance study. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1901-8.
- Doern GV, Pfaller MA, Kugler K *et al*. Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America: results from the SENTRY antimicrobial surveillance program. Clin Infect Dis 1997;27:764-70.
- Dagan R, Leibovitz E, Fliss DM, Leiberman A, Jacobs MR, Craig W, Yagupsky P. Bacteriologic efficacious of oral azithromycin and oral cefaclor in treatment of acute otitis media in infants and young children. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:43-50.
- Dagan R, Johnson CE, McLinn S, Abughali N, Feris J, Leibovitz E *et al*. Bacteriologic and clinical efficacy of amoxycillin/clavulanate versus azithromycin in acute otitis media. Pediatr Infect Dis J 2000;19:95-104.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. [M100-S10] Wayne PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2000.
- Mogdasy MC, Camou T, Fajardo C, Hortal M. Colonizing and invasive strains of *S. pneumoniae* in Uruguayan children: type distribution and patterns of antibiotic resistance. Pediatr Infect Dis J 1992;11:648-152.
- Dowell SF, Whitney CG, Schwartz B. Regional characteristics of drug-resistance respiratory pathogens. Am J Med Continuing Educ Ser 1997;2:9-16.
- Zenni MK, Cheatham SH, Thompson JM *et al*. *Streptococcus pneumoniae* colonization in the young child: association with otitis media and resistance to penicillin. J Pediatr 1995;127:533-7.
- Nava JM, Bella F, Garau J *et al*. Predictive factors for Invasive disease due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a population based study. Clin Infect Dis 1994;19:884-190.
- Reichler MR, Allphin AA, Breiman RF *et al*. The spread of multiply resistant *Streptococcus pneumoniae* at a day care center in Ohio. J Infect Dis 1992;166:1346-153.
- Dowell SF, Butler JC, Giebink GS *et al*. Acute otitis media; management and surveillance in an era of pneumococcal resistance: a report from the drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group (DRSPTWG). Pediatr Infect Dis J 1999;18:1-9.
- McCracken GH, Nelson JD, Kaplan SL *et al*. Consensus report; antimicrobial therapy for bacterial meningitis in infants and children. Pediatr Infect Dis J 1987;6:501-5.
- McCracken GH, Sakata Y. Antimicrobial therapy of experimental meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* with different susceptibilities to penicillin. Antimicrob Agents Chemother 1985;27:141-5.
- Lopes E. Meropenem Study Group, Meropenem versus cefotaxime or ceftriaxone for bacterial meningitis [abstract 638]. In: Program and Abstracts of the 34<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1993:236.
- Pallares R, Gudiol F, Linares J *et al*. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic *pneumoniae* caused by penicillin-resistant pneumococci. N Engl J Med 1987;317:18-22.