

Neumología y Cirugía de Tórax

Volumen **63**
Volume

Número **2**
Number

Julio-Diciembre **2004**
July-December

Artículo:




Resistencia de *S. pneumoniae*: Principal obstáculo en el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC)

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, AC

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com



Resistencia de *S. pneumoniae*: Principal obstáculo en el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC)

Moisés Acuña-Kaldman¹

RESUMEN. Las infecciones del tracto respiratorio inferior son todavía causa de altas tasas de morbi-mortalidad en el mundo. En 1998, la OMS reportó más de 3.7 millones de decesos promovidos por éstas a nivel internacional. Al desarrollarse hacia fines de la primera mitad del siglo XX los primeros antimicrobianos efectivos para curar esta clase de infecciones, se pensó que éstas pasarían a la historia definitivamente, con el concurso de los entonces novedosos agentes antimicrobianos como penicilina. Sin embargo, a seis décadas de distancia encontramos que su peso epidemiológico sigue vigente y que representan un alto costo en tiempo, recursos y vidas humanas. La razón de esta vigencia reside en el fenómeno de la resistencia bacteriana, el cual ha convertido en obsoletos a muchos antimicrobianos. En el presente documento se analiza la situación actual con respecto a los perfiles de resistencia y de susceptibilidad de *S. pneumoniae*, por ser éste el principal patógeno implicado en el desarrollo de la neumonía adquirida en la comunidad o NAC.

Palabras clave: Neumonía, *S. pneumoniae*, resistencia.

ABSTRACT. Lower respiratory tract infections still cause high morbidity and mortality rates in the world. In 1998, the WHO reported more than 3.7 million deaths caused by these infections worldwide. Finishing Second World War, in the middle of twenty century, the first anti-microbial agents were developed showing healing capacity for this kind of infections, making us think that lower respiratory tract infections would be history in the years ahead and may be for good, thanks to penicillin and the rest of new antimicrobial agents. Unfortunately six decades after the development of penicillin we find that the epidemiological burden of lower respiratory tract infections is still at large, causing a very huge impact on time, economical resources and human lives. The reason behind this permanence of the problem resides in bacterial resistance, which has arisen and made obsolete many antimicrobial agents through the world. The present paper analyzes the current situation regarding the resistance and susceptibility profiles of *S. pneumoniae*, as long as this is the main pathogen involved in the development of the so called community acquired pneumonia, or CAP.

Key words: Pneumonia, *S. pneumoniae*, bacterial resistance.

ANTECEDENTES

Históricamente, la neumonía es una de las infecciones de vías respiratorias bajas más peligrosas. En 1901, Sir William Osler, notable investigador inglés, advertía: "la neumonía es la más extendida y fatal de todas las enfermedades agudas, además de ser "la capitana de los hombres de la muerte".¹ Un siglo más tarde el panorama no ha cambiado en mucho, aunque se haya logrado el diseño y desarrollo de una gran cantidad y variedad de agentes antimicrobianos que en ese entonces no existían. La neumonía constituye la sexta

causa más común de muerte en los Estados Unidos, y la primera entre las causas atribuibles a comorbilidad en el mundo. Hacia 1998, la OMS informó más de 3.7 millones de fallecimientos debidos a infección del tracto respiratorio inferior (*Advanced Report of Final Mortality Statistics. V, 42. Hyattsville, MD. National Center of Health Statistics, 1992*).¹ A pesar del desarrollo de antibióticos después de la Segunda Guerra Mundial, y de las expectativas que surgieron con éstos para el manejo exitoso de las infecciones pulmonares, los resultados no han sido los esperados entonces.

En las primeras décadas en que se administró antibioterapia, el neumococo conocido como *S. pneumoniae* se mostró totalmente sensible a la penicilina y a una serie de nuevos antibióticos que surgirían en ese entonces, como eritromicina, cloramfenicol, tetraciclina y sulfonamidas combinadas con trimetoprim. En ese entonces, mucho antes del surgimiento de los primeros casos de resistencia, los antimicrobianos disponibles no fueron del todo exitosos en la prevención de muertes tempranas en

¹ Neumólogo del Hospital General del Estado de Sonora; Prof. de Neumología para Residentes de Medicina Interna. Maestro de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sonora.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:
Moisés Acuña-Kaldman

Amsterdam No. 124 3er piso, CP 06100, México, D.F.
Tel:(52) 5211-2350 Fax: (52) 5081-8295

pacientes con neumonía neumocócica severa.¹ Eventualmente, Dochez y Gillespie dividieron al neumococo en cuatro tipos que dependían de los antígenos capsulares presentes (de los cuales se conocen 90 hoy en día). En ese entonces, la mortalidad estimada era de un 33%. A finales de 1930, el uso del antisuero tipo-específico redujo la mortalidad hasta un 18%, ya en 1940 cuando surgió sulfonamida-trimetoprim, la mortalidad bajó hasta un 8% en las poblaciones donde este recurso era asequible.¹ Para 1960, las primeras cepas con resistencia frente a la penicilina aparecieron, pero no se pensó en un problema significativo, hasta que surgieron muchos casos más en Europa (1980) y Estados Unidos (1990).¹

EL PROBLEMA DE LA RESISTENCIA BACTERIANA EN EL SIGLO XXI

En la actualidad, el fenómeno de la resistencia bacteriana es tan importante que varios autores le consideran como la causa de una nueva transición epidemiológica, posterior a la que los mismos antibióticos promovieron al disminuir la mortalidad infecciosa y aumentar las tasas de morbi-mortalidad por enfermedades degenerativas. La situación es motivo de una seria preocupación a nivel mundial. Desde los primeros reportes de aparición de resistencia en Australia, Nueva Guinea, Sudáfrica, España y Hungría, las cepas de *S. pneumoniae* con resistencia frente a penicilina y otros antibióticos se han establecido en todos los lugares del planeta. Hoy sabemos, además que las cepas resistentes se diseminan muy rápidamente, tal como se observó con los serotipos españoles 23F y 6B.

El problema es más grande aún, ya que las cepas con resistencia a penicilina, muestran además sensibilidad disminuida al manejo con otros antibióticos beta-lactámicos y no beta-lactámicos, como macrólidos, tetraciclinas y clindamicina. La resistencia ante eritromicina y otros macrólidos y a los azálidos, ha crecido casi paralelamente a la resistencia frente a la penicilina. Esto se debe, quizá, al sobreuso de macrólidos en el tratamiento de infecciones de vías respiratorias. En general, se observa resistencia cruzada entre los macrólidos, pero no todas las cepas resistentes a macrólidos son resistentes a clindamicina.¹ Como veremos en las páginas de este documento, la resistencia de los neumococos a los macrólidos es debida principalmente a mutaciones genéticas que afectan al *sitio de acción* (ermAM) o a mecanismos activos de eflujo (mefE). Aunque ciertos autores creen que su impacto clínico es limitado, las mutaciones ribosomales confieren un alto grado de resistencia, mientras que las relacionadas con eflujo pueden ser anuladas *in vivo*.¹

La sensibilidad de *S. pneumoniae* a cefotaxima, ceftriaxona, cefpiroma y cefepima es aún considerada como

buena en el manejo de NAC, pero los carbapenemes se consideran como una alternativa mejor que las cefalosporinas de diversas generaciones. En cuanto a las quinolonas, encontramos que, a pesar de que ciprofloxacina se estimó como un agente con pobre actividad contra el neumococo, las quinolonas de nuevo desarrollo o generación, como levofloxacina, moxifloxacina y gatifloxacina poseen una actividad calificada como: *notablemente superior*,¹ y cuentan con ciertas ventajas como la posibilidad de administrarse por vía oral y en menor cantidad de dosis que otros antibióticos.¹

RESISTENCIA BACTERIANA EN LATINOAMÉRICA

Varios estudios en Latinoamérica han examinado el problema de la resistencia entre los organismos causales de NAC. El llamado "Proyecto ARTEMIS" (Orrantía R, Silva H, Pontani D, et al. Proyecto ARTEMIS: Un estudio sobre la actividad de algunos antimicrobianos de uso común para el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio en 10 países latinoamericanos. Rev Panam Infectol 1998; 2: 68-75) llevado a cabo de enero de 1997 a junio de 1998, encontró que 234 cepas de *S. pneumoniae* aisladas en diez países latinoamericanos eran resistentes a penicilina. En un 8.2% de los microorganismos se encontró una concentración inhibitoria mínima (CIM) de $> 2 \mu\text{g/mL}$. Las tasas de resistencia variaron de un 3% en Brasil hasta un 42% en Chile.

Por otra parte, el proyecto SENTRY,² realizado prácticamente en forma simultánea al proyecto ARTEMIS, reportó que entre los aislados de *S. pneumoniae*, sólo un 71.4% fueron susceptibles a penicilina (CIM $< 0.60 \mu\text{g/mL}$), mientras que un 10.7% de éstas presentaban un alto grado de resistencia (CIM $> 2 \mu\text{g/mL}$). En este proyecto, la mayoría de los betalactámicos (incluyendo cefepima, cefotaxima, amoxicilina y amoxicilina clavulanato) fueron efectivos contra 85% de las cepas de neumococo. Los compuestos que se calificaron como los más activos fueron levofloxacina y gatifloxacina.¹ De hecho, las quinolonas de nueva generación fueron los únicos compuestos antimicrobianos activos contra el 100% de los patógenos respiratorios evaluados. *S. pneumoniae* fue sensible a cloramfenicol en un 94%, así como frente a azitromicina en un 87.2% y a trimetoprim-sulfametoxazol en sólo un 52%.²

La aparición en América Latina de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a betalactámicos y macrólidos ha generado una seria preocupación sobre el uso y abuso de estos agentes en el tratamiento de primera elección de NAC, como lo señalan Barlett et al en su publicación de lineamientos prácticos para el manejo de NAC en adultos (*Clin Inf Dis* 2000; 31: 347-382). Esta situación ha promovido el uso de fluoroquinolonas con mayor actividad sobre *S.*

pneumoniae, ya que agentes como gatifloxacina han mostrado ser una alternativa válida como monoterapia en el tratamiento de primera línea de NAC; (Niederman M, et al, Guidelines for the management of adults with community acquired pneumonia (CAP): diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1730-1754).¹⁻²

De acuerdo con datos del proyecto SENTRY, el orden en rango de las tasas de resistencia a penicilina entre los siete países evaluados es: México (25.0%); Uruguay (19.2%); Chile (18.3%); Colombia (9.9%); Argentina (9.9%); Brasil (3.9%) y Venezuela (2.8%). Estas tasas regionales no variaron de manera significativa durante los años en que se llevó a cabo el estudio. Se establecieron los anteriores resultados por medio del método de PCR Multiplex de ciclo rápido, para la identificación de las mutaciones *ermB* y *mefA*. Los autores que participaron en este proyecto concluyeron que los resultados sugieren que la susceptibilidad frente a *S. pneumoniae* varía de manera significativa entre los países latinoamericanos, aunque reportes que presentamos más adelante nos hablan de resistencia a penicilina en México y otros países del resto del mundo de alrededor de un 50%.⁹ En consecuencia, se sugiere la realización de más programas nacionales y regionales para establecer lineamientos verdaderamente útiles para el manejo de NAC en América Latina.²

PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD DE *S. PNEUMONIAE* EN MÉXICO³

En un estudio realizado por especialistas mexicanos (Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán, y Facultad de Medicina de la UNAM) revisaron la susceptibilidad de *S. pneumoniae* ante 14 agentes betalactámicos y no betalactámicos entre pacientes con NAC. Se estudiaron 315 cultivos obtenidos entre 1995 y 2001, por medio del método de micro-disolución en caldo. Un 52% de estos cultivos fueron no susceptibles a penicilina (MICs de > 0.06 µg/mL). Estos cultivos (no susceptibles a penicilina) mostraron tendencia a generar resistencia a cefalosporinas, macrólidos, ciprofloxacina, trimetoprim-sulfametoxazol, cloramfenicol y tetraciclina, cuando se les comparó contra cultivos con sensibilidad o susceptibilidad a penicilina.³

Un 93% de los cultivos no susceptibles a penicilina fueron, en consecuencia, resistentes frente al menos uno de los agentes antimicrobianos aislados, en contraste con sólo un 47% de los cultivos susceptibles a penicilina ($p < 0.0001$). Más del 90% de los cultivos fueron susceptibles frente a amoxicilina-clavulanato, ceftriaxona, levofloxacina y gatifloxacina. De tal manera que la susceptibilidad reducida

ante penicilina fue considerada como un marcador confiable para una mayor probabilidad de multi-resistencia, lo cual implica que deben realizarse pruebas *in vitro*, para guiar adecuadamente la toma de decisiones en las opciones para terapia con cefalosporinas de amplio espectro y con quinolonas de nuevo desarrollo, como gatifloxacina y levofloxacina.³

SUSTENTO RACIONAL ACTUALIZADO PARA TERAPIA ANTIMICROBIANA⁴

Las decisiones sobre el sitio de tratamiento (hospitalario o ambulatorio) y sobre la terapia antimicrobiana a utilizar deben realizarse tomando en cuenta factores múltiples, como la severidad de la infección, los hallazgos microbiológicos que se espera encontrar y los que se encuentran en realidad, las terapias con antimicrobianos usadas recientemente en el enfermo, las condiciones de comorbilidad y el lugar de residencia habitual en que se encuentran los pacientes ambulatorios. El clínico deberá considerar todos estos factores al diseñar un régimen de tratamiento. Una vez que se inicia con el tratamiento y el paciente responde, es indispensable contar con un plan de seguimiento ajustado a las necesidades específicas de éste. En este sentido, debe señalarse que, con los nuevos criterios y lineamientos que se han planteado en los últimos años, el clínico encontrará un apoyo muy importante en esta toma de decisión.⁴

Recientemente se presentaron lineamientos comprensivos para el manejo de NAC, por parte de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América [IDSA] (Infectious Diseases Society of America). Estos lineamientos recomiendan realizar una evaluación adecuada de cada paciente, así como la práctica de pruebas diagnósticas rápidas; asimismo, sustentan al sistema de clasificación de riesgo conocido como PORT.* Veamos de manera resumida los regímenes antibióticos específicos recomendados por la IDSA:⁴

El estudio PORT manejó información sobre 38,000 pacientes para evaluar un indicador de resultado clínico específico: "mortalidad a 30 días después de la admisión hospitalaria", y se encontraron variables que se correlacionan con el objetivo del estudio, tales como la edad, la función renal, la comorbilidad (cáncer, enfermedad hepática), estado mental alterado, tasa respiratoria > 30 respiraciones por minuto, pH arterial < 7.35 y niveles de nitrógeno en urea > 30 mg/dL. El análisis de la información permitió conocer mejor los factores de riesgo para la mortalidad a 30 días, así como para establecer un sistema para agrupar a los pacientes con NAC en 5 categorías. Éstas han sido validadas y se comienzan a usar para decidir si debe hospitalizarse o no, así como el régimen terapéutico a usar.

Lineamientos "IDSA" para terapia antimicrobiana empírica en pacientes con NAC

Pacientes ambulatorios

Doxiciclina
Macrólido
Fluoroquinolona

Pacientes hospitalizados-Medicina General

Cefalosporinas de amplio espectro con macrólido
Inhibidor de betalactamasa con un macrólido
Fluoroquinolona

Pacientes hospitalizados—Terapia Intensiva

Cefalosporinas de amplio espectro
Inhibidor de betalactamasa con fluoroquinolona o un macrólido

El Dr. Alan D. Tice,⁴ advierte que los lineamientos de la IDSA pueden estar perdiendo de vista el potencial que existe para tratar a pacientes en clases III y IV de riesgo (puntaje de PORT) con terapia parenteral, disminuyéndose los internamientos. Asimismo, promueven terapia parenteral en pacientes que están hospitalizados por razones sociales o familiares, cuando éstos podrían tratarse con terapia oral. Ahora bien, existen otros lineamientos propuestos por la Sociedad Torácica Americana [ATS] (*American Thoracic Society*), los cuales se valen de un sistema más simple de clasificación de riesgo para la elección de antimicrobianos, en el que se evalúa a "factores modificadores" como la edad (> 65 años), la antibioticoterapia administrada recientemente, la enfermedad inmunosupresiva y con corticoides, las comorbilidades, la desnutrición y los días pasados en clínicas y hospitales. Los lineamientos de la ATS —al igual que los de la IDSA— también recomiendan terapia empírica basada en parte en el internamiento, pero consideran la enfermedad cardiopulmonar subyacente o los factores modificadores. Las recomendaciones para antibioticoterapia empírica son similares a las de la IDSA pero no restringen la terapia parenteral para los pacientes internos.⁴

*Lineamientos de la ATS para terapia antimicrobiana empírica en pacientes con NAC*⁶

Paciente ambulatorio sin enfermedad cardiopulmonar o factores modificadores

Azitromicina
Claritromicina
Doxiciclina

Paciente ambulatorio con enfermedad cardiopulmonar o factores modificadores

Beta-lactámico (ceftriaxona oral o parenteral) más un macrólido/doxiciclina
Fluoroquinolona sola

Pacientes hospitalizados con enfermedad cardiopulmonar o factores modificadores

Betalactámico IV más macrólido/doxiciclina
Fluoroquinolona sola

Como hemos podido ver, el diagnóstico y el tratamiento de la NAC puede mejorarse con el uso de pruebas diagnósticas rápidas, análisis de resultados con grandes bases de datos, lineamientos prácticos y aplicación de tecnología para ayudar a la toma de decisiones. Asimismo, se toman en cuenta los aspectos farmacoeconómicos en el nivel de la atención institucionalizada. De cualquier modo, la toma de decisiones parece volverse más compleja en la medida en que se reúne más información en bases de datos, lineamientos y en la propia experiencia de cada clínico. Por ello, se estima que es necesario realizar aún más estudios que definan la posibilidad de brindar mayor terapia ambulatoria a los pacientes con NAC, así como para poder administrar más tratamientos orales con los agentes verdaderamente eficaces y más dirigidos para limitar las mutaciones resistentes.

MECANISMOS PARA RESISTENCIA BACTERIANA EN NAC

Resistencia a antibióticos mediada por alteraciones en el blanco

El desarrollo de resistencia antimicrobiana por alteraciones de blanco (*target alterations*) nos indica que se registran reducciones en las afinidades de los fármacos por sus blancos enzimáticos, y que éstas se presentan más rápidamente para aquellos antimicrobianos que actúan sobre un solo blanco y que no son análogos del substrato. En este tipo de resistencias (como por ejemplo, en resistencia a rifampicina) la presencia de numerosas sustituciones individuales de aminoácidos pueden promover una gran disminución en la afinidad por el blanco del antimicrobiano, lo cual se traduce en niveles clínicamente significativos de resistencia. De cualquier manera, las enzimas inactivadas promueven con mayor frecuencia resistencia frente a antimicrobianos que, como la penicilina, son derivados de productos naturales, y no se han observado en antimicrobianos sintéticos, lo cual sugiere que el antibiótico o antimicrobiano ideal deberá ser producido por diseño y no por la modificación de un producto natural.⁷

La etiología cambiante de la NAC, reflejada por el aislamiento de cada vez más cepas causales mutadas con diversos niveles de resistencia bacteriana frente a antibióticos estándar, nos lleva a la consideración de nuevas estrategias de tratamiento. En este sentido, aunque varios autores europeos recomiendan el uso de penicilinas y cefalosporinas orales para el manejo de NAC, el resultado del tratamiento puede verse comprometido ante la presencia de cepas de *S. pneumoniae* resistentes, así como de cepas productoras de betalactamasa de *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. Por otro lado, los patógenos respiratorios atípicos, tales como *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* no son susceptibles a antibióticos betalactámicos. Los macrólidos modernos, como azitromicina y claritromicina se están recomendando para tratamiento empírico de NAC, precisamente, por ser activos contra patógenos atípicos, pero se ha observado resistencia emergente ante éstos en países del Este y el Sureste de Europa. Ante tal situación, las nuevas fluoroquinolonas representan una alternativa como agentes de primera línea para NAC.⁵

Las fluoroquinolonas "respiratorias" como levofloxacin, gatifloxacin y moxifloxacin muestran buena actividad contra patógenos respiratorios Gram-positivos y Gram-negativos, incluyendo cepas que presentan multi-resistencia, además de ser muy activos contra patógenos atípicos. Gatifloxacin es una 8-metoxi fluoroquinolona de generación avanzada, que combina un amplio espectro de actividad antibacteriana contra patógenos respiratorios típicos y atípicos, incluyendo a las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina y macrólidos. A diferencia de ciprofloxacina y de otras quinolonas anteriores, gatifloxacin no ha mostrado evidencia significativa de ejercer efectos colaterales asociados tradicionalmente con quinolonas, como fototoxicidad o toxicidad del SNC, mientras que su alta estabilidad metabólica favorece interacción con otros fármacos. Se le estima como "comparable con moxifloxacin" en cuanto a sus efectos sobre el intervalo QT, lo cual es atractivo.⁵

MECANISMOS DE RESISTENCIA ESPECÍFICOS DE *S. PNEUMONIAE*

En un reporte publicado este año [2004] (Brown SD, et al. Antimicrobial susceptibility of *S.pneumoniae*, *S.pyogenes* and *H.influenzae* collected from patients across the USA in 2001- 2002 as part of the PROTEKT Study J Antimicrob Chemother, 2004 Aug; 54 Suppl 1: 17-115) Brown y colaboradores del proyecto PROTEKCT (Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telitromycin in the United States) narran el desarrollo de un programa de vigilancia iniciado en el año 2000, con el objeto de estudiar la emergencia y diseminación de

resistencia de *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* y *H. Influenzae*, se recolectaron para estudio cepas provenientes de 242 centros de 46 estados (incluyendo a Puerto Rico) en números considerables (*S. pneumoniae* = 10,012; *S. pyogenes* = 4,508, y *H. influenzae* = 3,269) de pacientes con infección de las vías respiratorias inferiores adquiridas en la comunidad. Las pruebas de susceptibilidad se realizaron e interpretaron por medio de la metodología de la NCCLS.

La resistencia de *S. pneumoniae* frente a penicilina en Estados Unidos es de alrededor del 20%, pero en una gran cantidad de países y territorios (México, Japón, Arabia Saudita, Israel, España, Francia, Grecia, Hungría, Checoslovaquia, Hong-Kong, Sudáfrica, Taiwán y Corea del Sur) la resistencia oscila alrededor del 50%. La disminución en la susceptibilidad frente a la penicilina (ya sea intermedia o completa) está frecuentemente asociada con resistencia ante macrólidos, la cual muestra una tasa de prevalencia del 70% al 80% en algunos países asiáticos.⁹ La resistencia de *S. pneumoniae* ante trimetoprima-sulfametoxazol y tetraciclina, ya sea sola o combinada con resistencia a macrólidos, alcanza también una prevalencia del 70 al 80% en Asia. La producción de betalactamasa en cultivos de *H. influenzae* y *M. catharralis* es motivo de preocupación, pero se ha podido establecer, por ejemplo, que las fluoroquinolonas de reciente generación son activas contra la gran mayoría de patógenos respiratorios, incluyéndose a los atípicos.⁹

En cuanto a la caracterización y prevalencia de las mutaciones genéticas MefA, MefE y msr(D) entre los cultivos de *S. pneumoniae*, Daly y colaboradores nos dicen que los elementos genéticos a partir de los cuales se encuentran las mutaciones MefA y MefE también transportan un marco abierto de lectura (ORF para *Open Reading Frame*) que es homólogo a msrA en estafilococos. La prevalencia de mef (A/E) y de ORF del tipo msr (msr[D]) se evaluó en 153 cultivos clínicos de *S. pneumoniae* de tipo mef(+), colectados en Norteamérica, Europa, África y Asia, entre 1997 y el 2002. Los cultivos fueron tratados con técnicas de PCR específicas para mef(A), mef(E), y msr(D). Estas tres mutaciones fueron clonadas a partir de cepas positivas, y transformadas en cepas susceptibles de *S. pneumoniae*.

Dichas transformaciones fueron después probadas en función de susceptibilidad antimicrobiana e inducción de bomba de eflujo. Los resultados nos muestran que mef(A) es aislado más frecuentemente en Europa, con cierta incidencia en Canadá, así como que el gene msr por sí solo puede conferir el fenotipo de eflujo.¹⁰ En conclusión, las Guías constituyen un medio para facilitar la aproximación del clínico a la NAC, hay diferencias entre diversos países, sin embargo es el motivo fundamental el manejo adecuado y en el conocimiento, evitar el abuso de anti-

bióticos y la utilización de terapias no indicadas en estas recomendaciones que como resultado han generado el problema creciente, costoso y mortal de la resistencia de *S. pneumoniae*, principal agente causal de NAC.

REFERENCIAS

1. Neumonía Adquirida en la Comunidad: Perspectivas Terapéuticas. Revista Panamericana de Infectología, 2004. Volumen 6, Suplemento 2002.
2. Castanheira M, Gales AC, et al. Antimicrobial susceptibility of *S. pneumoniae* in Latin America: results from 5 years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Clin Microbiol Infect. 2004 Copyright by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.
3. Quiñones FF, Calva JJ, et al. Antimicrobial susceptibility patterns of *S. pneumoniae* in Mexico. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2004; 49: 53-58.
4. Tice AD. Community-Acquired Pneumonia: Recent Insights into an Old Disease. Infect Med 20(7): 352-356, 2003. © 2003 Cliggot Publishing. Division of SCP Communications.
5. Lode H, Aronkyto T, et al. A randomized, double-blind, double-dummy comparative study of gatifloxacin with clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 403-408.
6. Guidelines for the Management of adults with community-acquired pneumonia. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1730-1754.
7. Spratt BG. Resistance to antibiotics mediated by target alterations. Science 1994; 264(5157): 388-93.
8. Figueiredo AM, Austrian R, et al. Novel penicillin-resistant clones of *Streptococcus pneumoniae* in the Czech Republic and in Slovakia. Microb Drug Resist Spring 1 (1):71-8
9. Felmingham D. Comparative antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens. Chemotherapy 2004; 50 Suppl 1: 3-10.
10. Daly MM, et al. Characterization and prevalence of MefA, MefE and the associated msr(D) gene in *Streptococcus pneumoniae* Clinical Isolates. J Clin Microbiol 2004; 42(8): 3570-4.

