

ARTÍCULO
DE REVISIÓNDr. Álvaro Bustos González¹Importancia de la resistencia
bacteriana en pediatría

RESUMEN

Con base en una revisión reciente de la literatura, el presente trabajo ofrece una aproximación al tema de la resistencia bacteriana en pediatría. Explica de manera sucinta los mecanismos de adquisición de dicha resistencia y los diversos modos de expresión; también se describe la cambiante susceptibilidad de las bacterias a los antibióticos. Se hace referencia a los gérmenes que más frecuentemente generan problemas en niños, a los síndromes clínicos que producen y a su tratamiento actual.

Palabras clave: resistencia bacteriana, niños, antibióticos, resistencia.

ABSTRACT

The following approach to bacterial resistance in pediatrics is based on a review of recent literature. It briefly explains the mechanism through which this resistance is acquired and its manifestation. It also describes the ever changing bacterial susceptibility to antibiotics. A reference is made in relation to the germs which more frequently generate problems in children, clinical syndromes that these trigger and its up to date treatment.

Key words: bacterial resistance, children, antibiotic, resistance.

¹ Pediatra-infectólogo docente, Universidad del Sinú, Montería, Colombia.
e-mail: abustos53@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

Desde su descubrimiento a mediados del siglo XX, los antibióticos han demostrado una notable efectividad en el control de las enfermedades bacterianas. Sin embargo, el uso y abuso de antibióticos genera la aparición de cepas resistentes a un ritmo creciente. En un principio, el problema de la resistencia bacteriana se solventó con el descubrimiento de nuevos antibióticos o la creación de nuevos antimicrobianos, pero la realidad ha dejado en claro que los microorganismos no desfallecen, que aprenden a defenderse de sus agresores a través de mutaciones o de la adquisición de genes de resistencia, demostrando cierta plasticidad genética.¹

Además de la resistencia natural de algunos microorganismos, los factores más importantes de resistencia adquiridos y transmisibles consisten principalmente en producción de enzimas inactivadoras, modificaciones estructurales que bloquean el ingreso del antibiótico (alteración de las porinas en el caso de los gérmenes gram negativos), o en el impedimento a la llegada de éste a su sitio de acción, como ocurre con el cambio de los PBP o puntos de fijación de las penicilinas. Una cepa bacteriana puede desarrollar varios mecanismos de resistencia frente a uno o diversos antibióticos, del mismo modo que un antibiótico puede ser inutilizado por distintos mecanismos que portan diferentes especies.²

Fuera de los hospitales, y aun dentro de ellos, en no pocas ocasiones las enfermedades infecciosas deben tratarse en forma empírica. En estos casos la decisión terapéutica se apoya en la etiología más probable, en la susceptibilidad esperada de los patógenos más frecuentes y en los patrones conocidos de susceptibilidad bacteriana en el entorno.³

El modo de adquisición más común de la resistencia bacteriana ocurre a través de plásmidos, un material genético extracromosómico que transita de una bacteria a otra por medio de una cópula llamada conjugación. Pero también puede ser por transposición, un mecanismo en el cual intervienen transposones e integrones, genes saltarines que pueden

viajar de plásmido a plásmido o de plásmido a cromosoma; por transducción, un fenómeno en el cual un bacteriófago toma genes de resistencia de una bacteria y los pasa a otra, y por transformación, una circunstancia que depende de la habilidad de ciertas bacterias para adquirir factores de resistencia a partir de su medio ambiente.⁴

El uso indiscriminado de antibióticos favorece la selección y proliferación de cepas resistentes. En el año 2000, en Estados Unidos, se reportaron 126 millones de prescripciones en pacientes ambulatorios y 30 millones de consultas por otitis media aguda en pediatría. Estas cifras ofrecen una medida de la magnitud del riesgo. Estas dimensiones se acrecientan en países subdesarrollados donde es común la automedicación y el expendio sin control de medicamentos. Algunos círculos viciosos podrían establecerse en el campo de la administración de antibióticos. Por ejemplo, la restricción al uso de vancomicina para evitar el surgimiento de *Enterococci* resistentes se contrapone con la necesidad de su uso en meningitis por *S. pneumoniae* resistente a penicilina;⁵ o cuando se utiliza cefotaxima de manera generosa en procesos disentéricos sabiendo que con ello se puede inducir la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).

En la práctica clínica es necesario tener en cuenta que resistencia no siempre significa mayor virulencia, como se infiere de estudios que demostraron que el cuadro clínico y el pronóstico de la infección neumocócica sistémica en niños no se relacionan con la susceptibilidad del germen.^{6,7} Caso contrario ocurre con *S. epidermidis*, productor de *biofilm*, cuya función virulenta se asimila a una mayor capacidad de resistencia.¹³ Es conveniente puntualizar que, si bien los antibióticos constituyen un pilar esencial en el tratamiento de las infecciones, el sistema inmune íntegro es el que garantiza el éxito del control del proceso patológico.

GÉRMENES PROBLEMÁTICOS EN PEDIATRÍA

S. aureus meticilino resistente (CIM > 4 mg/ml)

A principios de la década de los 40 del siglo pasado, *S. aureus* era susceptible a bajas dosis de penicilina. Tres años después comenzaron a descubrirse cepas productoras de penicilinasa, y para 1960, la mayoría de los *S. aureus* ya eran resistentes a penicilina. Por ese entonces aparecieron las penicilinas semi-sintéticas antiestafilocócicas (meticilina, naftcilina y oxacilina), que significaron una esperanza. Poco tiempo después aparecieron cepas resistentes, igual que había sucedido con la penicilina, pero ya no produciendo penicilinasa sino en virtud de una modificación del blanco del antibiótico, el PBP o sitio de unión de la penicilina, que para el caso se trataba del PBP2a, una enzima que interviene en la síntesis de peptigolícano y un

elemento estructural clave en la conformación de la pared bacteriana de los microorganismos gram positivos.

Las cepas de *S. aureus* meticilino resistentes (SAMR), tributarias hoy de tratamiento con vancomicina o linezolid, fueron prevalentes a finales de los 70 y solían relacionarse con infecciones intrahospitalarias resistentes a todos los betalactámicos. Pero no fue sino hasta principios de la década de los 90 cuando se percibió en Estados Unidos un incremento en el número de niños hospitalizados con SAMR adquirido en la comunidad. En algunos lugares estos gérmenes causan más de 70% de las infecciones de origen ambulatorio,⁸ y en 90% de los casos se encuentran asociados con infección de tejidos blandos.⁹

Muchos expertos sugieren que se modifique la terapia empírica de las infecciones estafilocócicas adquiridas en la comunidad si en dicho lugar se encuentran de 10% a 15% de cepas meticilino resistentes. Si el paciente está severamente enfermo y su vida corre peligro, la opción es vancomicina asociada inicialmente con gentamicina. Tales casos incluyen niños con shock séptico, endocarditis aguda, neumonía con empiema u osteoartritis complicada con septicemia o tromboflebitis. En infección de tejidos blandos la recomendación es usar clindamicina o trimetoprim-sulfametoxazol (T-S). En muchos de estos casos la sola incisión o el drenaje son suficientes. No se recomienda T-S en infecciones invasivas, ni clindamicina en tratamientos prolongados porque puede inducir resistencia. Algunos autores propugnan por la asociación de T-S y rifampicina. Si el organismo aislado es meticilino-susceptible se prefiere dar oxacilina, ya que es un bactericida más rápido que vancomicina frente a cepas susceptibles.⁹ Un dato que invita a sospechar clínicamente la presencia de SAMR es la infección recurrente de los tejidos blandos.

Linezolid es una opción para tratar infecciones por *S. aureus* resistente a vancomicina. Es la primera oxazolidinona aprobada. Tiene actividad contra *S. pneumoniae* resistente a penicilina y contra *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina. Inhibe la síntesis de proteínas bacterianas y sus efectos colaterales incluyen trombocitopenia, neuritis óptica y neuropatía. Se absorbe bien después de la administración oral y por tanto es útil en la terapia *switch*.^{5,9} Quinupristin-Dalfopristin es un antibiótico semisintético que combina dos compuestos estreptogramíneos. Es el primero de su clase que ha sido autorizado. Inhibe la síntesis de proteínas y sólo existe para uso intravenoso. Es activo contra gérmenes gram positivos, *staphylococci* y *neumococci* susceptibles y resistentes, y contra *Enterococcus faecium*, pero no contra *Enterococcus faecalis*.⁵

Los informes sobre resistencia de *S. aureus* a meticilina son diversos. Se ha encontrado 5 a 8% de resistencia en microorganismos adquiridos en la comunidad.¹⁰ En Montería, el porcentaje de resistencia ha sido de 45% en cultivos de infección

nosocomial.¹¹ Un estudio con cepas recuperadas de 17 hospitales realizado en la Universidad del Bosque, en Bogotá, estableció en 68.5% de los casos la presencia genotípica de un clon chileno. Todos estos aislamientos fueron susceptibles a vancomicina, teicoplanina y linezolid; la resistencia a T-S y a rifampicina fue baja.¹² De cualquier manera, las cepas de SAMR de origen hospitalario tienden a ser resistentes a clindamicina y a T-S; de ahí la importancia de aplicar el D-test (disco de eritromicina) a gérmenes aislados de infecciones moderadas y severas para saber cuáles SAMR son también resistentes a clindamicina.

Staphylococcus coagulasa negativo (SCoN)

SCoN son patógenos prevalentes en la sepsis tardía del recién nacido y en la infección nosocomial. A menudo son multirresistentes por alteración de sus PBP, y su capacidad para formar *biofilm* es considerada como su principal factor de virulencia. De hecho, se ha establecido una correlación entre la producción de *biofilm* y la resistencia de *S. epidermidis* (fenómeno que no se ha demostrado con otros SCoN), y es posible que estas cepas se asocien con una respuesta inflamatoria disminuida.¹³ Los SCoN tienen especial predilección por los materiales protésicos y los catéteres, y con alta frecuencia se ven involucrados en la infección de válvulas de derivación ventrículo peritoneal (VDVP), en cuyo interior forman un limo que los aísla y protege del efecto antibacteriano. En Montería, en un estudio de infección nosocomial, se identificaron 44% de SCoN resistentes a oxacilina.¹¹ El tratamiento de primera elección se hace con vancomicina, y en todos los casos hay que remover los cuerpos extraños infectados. Afortunadamente, en bacteriemias por SCoN sin catéter de por medio, la antibioticoterapia es usualmente innecesaria.

S. pneumoniae resistente a penicilina (S: CIM < 0.06 ug/ml; SI: 0.12 a 1 mg/ml; R: > 2 mg/ml)

El significado clínico de los puntos de corte antedichos es que las infecciones causadas por cepas de susceptibilidad disminuida, exceptuando la meningitis, pueden responder a cefalosporinas de tercera generación o a altas dosis de penicilina. Un niño que es hospitalizado por una infección neumocócica que amenaza su vida, como es el caso de la meningitis, debe ser tratado empíricamente con un régimen que incluya vancomicina y una cefalosporina de tercera generación o rifampicina. Algunas quinolonas fluoradas (gatifloxacina y moxifloxacina) tienen muy buena actividad contra cepas de neumococo resistentes a penicilina y podrían jugar un papel importante en situaciones específicas en pediatría.⁵

En relación con la otitis media aguda (OMA), llama la atención que la propaganda farmacéutica se afina en el uso de amoxicilina-ácido clavulánico con el pretexto de la presencia de betalactamasas en el oído medio, que en este caso no serían producidas por *S. pneumoniae* sino por *H. influenzae* no capsulados o *Moraxella catharralis*, puesto que la resistencia de *S. pneumoniae* a penicilinas se manifiesta a través de la alteración de sus PBP. La mayoría de eventos de OMA por neumococo se debe a la adquisición reciente de gérmenes que se portan en la nasofaringe,¹⁴ y un elemento predictor de dicha adquisición, a propósito de la enfermedad invasiva, es el antecedente de la ingestión por parte del paciente de antibióticos betalactámicos en los tres meses precedentes.¹⁵

Independiente de la prevalencia local de *S. pneumoniae* resistente a penicilina, amoxicilina sigue siendo el antibiótico de elección para el tratamiento de la OMA no complicada. La mayoría de los expertos recomiendan una dosis de 90 a 100 mg/kg/día.¹⁶ En caso de que no haya una buena respuesta en 2 a 3 días, las opciones alternativas son: amoxicilina-clavulánato, cefuroxime-axetil, cefdinir, cefpodoxima o ceftriaxona en una dosis diaria por tres días.⁵ Conviene anotar que más de 50% de las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina, también lo son a macrólidos y a trimetoprim-sulfametoxazol.

Enterococcus resistente a vancomicina (ERV)

Los enterococos son habitantes normales del tracto gastrointestinal. Son gérmenes intrínsecamente resistentes a la mayoría de los antibióticos, incluyendo las cefalosporinas, y no suelen producir infección en niños sanos. No obstante, los enterococos son causa frecuente de infección nosocomial (IN), en buena medida por el uso exagerado de cefalosporinas (que destruyen gran cantidad de bacterias gram negativas) en pacientes hospitalizados, dejando al enterococo como germe predominante.

Antes de 1983, todas las cepas de enterococos eran susceptibles a ampicilina y la terapia de primera línea se fundaba en la asociación de ampicilina y gentamicina. Con la emergencia de cepas resistentes a ampicilina, la vancomicina vino a ocupar su lugar. En 1986, sin embargo, se informó de la aparición de enterococos resistentes a vancomicina y la tasa de aislamientos en infecciones intrahospitalarias fue aumentando durante los años siguientes, lo cual se ha convertido en un grave problema clínico en algunos hospitales, puesto que tales aislamientos son a menudo resistentes a todos los antibióticos. La resistencia de enterococos a vancomicina es mediada por plásmidos, circunstancia que hace pensar en el riesgo de que dicha resistencia se pueda transferir en el laboratorio a otros

microorganismos gram positivos, como probablemente ya ha ocurrido con *S. aureus* y *S. pneumoniae*.⁵ En Montería no se han encontrado cepas resistentes a vancomicina, pero hasta 56% de aislamientos han sido resistentes a ampicilina. En Colombia, las primeras identificaciones de *Enterococcus faecium* resistente a glicopéptidos se realizaron en un hospital de Medellín, en 1998. Se determinó que tales aislamientos pertenecían a un grupo clonal, que portaban el gen *VanA* y que eran susceptibles únicamente a linezolid, cloramfenicol y nitrofurantoina. Un estudio de la Universidad El Bosque, en Bogotá, en el que recolectaron aislamientos de *Enterococcus spp.* de 15 hospitales de tercer nivel, encontró que todas las cepas fueron susceptibles a linezolid y que la resistencia a ampicilina fue de 9.7%.¹²

H. influenzae tipo b resistente a ampicilina

La aplicación en Colombia de la vacuna conjugada contra *H. influenzae* tipo b ha disminuido notablemente la enfermedad sistémica producida por este bacilo gram negativo pleomorfo que causa meningitis purulenta, neumonía, osteoartritis, pericarditis, celulitis facial y procesos sépticos con coagulación intravascular diseminada (CID) en niños menores de 5 años. Los datos del Instituto Nacional de Salud (2005) muestran que actualmente la resistencia de *H. influenzae* tipo b a ampicilina es de 40%, mediada por producción de betalactamasa y en algunos casos por alteración de PBP. La resistencia a cloramfenicol y ceftriaxona es nula.

Enterobacterias productoras de BLEE

La importancia de las infecciones debidas a enterobacterias productoras de BLEE se ha incrementado en los últimos años. El problema principal consiste en las pocas opciones antibióticas que existen para enfrentar el desafío, lo cual ha llevado a un uso desproporcionado de carbapenems, con la consecuente selección de bacterias multirresistentes intratables. La estancia hospitalaria prolongada, el uso de cefalosporinas y el ingreso a Unidades de Cuidado Intensivo (UCI), facilitan la infección con cepas de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido. Estos gérmenes son resistentes *in vitro* a cefotaxima y ceftazidima. En el Hospital San Jerónimo, de Montería, 10 a 20.5% y 36.6 a 46% de aislamientos de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*, respectivamente, son productores de BLEE.¹⁷ Estos gérmenes generalmente causan sepsis en prematuros y recién nacidos a término, neumonía, infección urinaria e infección de la herida quirúrgica. En Latinoamérica son una amenaza creciente. Las BLEE son enzimas que tienen actividad hidrolítica contra

cefalosporinas y aztreonam, y son codificadas por genes plasmídicos, lo que les confiere una mayor y más rápida capacidad de diseminación nosocomial.¹⁸ En estas infecciones está indicado el uso de meropenem. La combinación de betalactámicos e inhibidores debe utilizarse de acuerdo con las susceptibilidades individuales. Cefepime es una posibilidad cuando se sospeche *AmpC* inducible o de represión de *AmpC*, enzimas que se relacionan con la resistencia de enterobacterias, especialmente *Enterobacter spp.*, a cefoxitin.¹⁹

Bacilos gram negativos no fermentadores

Los bacilos gram negativos no fermentadores, causantes de diversas infecciones nosocomiales y vinculados con la neumonía asociada a intubación o uso del ventilador (NAV), expresan su resistencia a través de varios mecanismos: reducción de la permeabilidad por la modificación de las porinas, expulsión del antibiótico por medio del mecanismo *efflux*, y producción de BLEE. En estos casos la terapia antibiótica se prescribe con base en la asociación de piperacilina-tazobactam, o con meropenem, que es estable ante betalactamasas *AmpC*. Algunas cepas, desafortunadamente, son productoras de metalo-betalactamasas (carbapenemasas), y esto plantea dificultades casi insalvables, porque la opción antibiótica queda reducida prácticamente al uso de aztreonam cuando el germen sólo produce carbapenemasa y no BLEE. Polimixina B, que es activa *in vitro* contra estos microorganismos y que se usó en infecciones por pseudomonas antes del descubrimiento de los aminoglucósidos, no difunde la barrera hematoencefálica y conlleva una elevada toxicidad renal. Colisticina intravenosa, sin embargo, podría ser considerada en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias gram negativas multirresistentes. Es sabido que existe actividad sinérgica *in vitro* entre colisticina y ceftazidima contra *P. aeruginosa*, y con rifampicina y amikacina en pacientes inmunodeprimidos con múltiples abscesos producidos por pseudomonas.²⁰ En el Hospital San Jerónimo, de Montería, se estableció que 6 de 51 aislamientos (11.7%) de *Pseudomonas aeruginosa* y 8 de 45 (17.7%) de *Acinetobacter baumannii*, fueron productores de metalo-betalactamasas.²¹

CONCLUSIONES

La búsqueda de soluciones al problema de la resistencia bacteriana incluye el uso restringido de antibióticos, prevención de infecciones nosocomiales, vacunación contra virus (influenza) y bacterias (*S. pneumoniae* y *H. influenzae* tipo b), así como el desarrollo de nuevos medicamentos para tratar gérmenes resistentes.

El tratamiento actual de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, de *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina-

na y de *Enterococci* resistente a vancomicina, es problemático. Igual sucede con el manejo de enterobacterias y bacilos gram negativos no fermentadores que producen betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas.

Para el manejo de infecciones graves en pediatría por *S. aureus* meticilino resistente, se cuenta con vancomicina y linezolid. En caso de infecciones que no amenazan la vida, la alternativa es clindamicina o trimetoprim sulfametoazol. Frente a una meningitis por *S. pneumoniae* penicilino resistente, la opción es vancomicina y cefalosporina de tercera generación o rifampicina. Los *Enterococci* resistentes a ampicilina se tratan con vancomicina, y los resistentes a vancomicina, con linezolid.

Para las infecciones nosocomiales por enterobacterias multirresistentes productoras de betalactamasas, se recomienda el uso de piperacilina-tazobactam, meropenem o cefepima; aztreonam está indicado en caso de bacilos gram negativos no fermentadores productores de carbapenemasas.

REFERENCIAS

1. Gold HS, Moellering RC. Antimicrobial-Drug Resistance. *N Engl J Med.* 1996;335(19):1445-1453.
2. Fernández Riverón F. y cols. Resistencia Bacteriana. *Revista Cubana Médico Militar*, 2003;32(1):44-8.
3. Daza Pérez RM. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1998;22:55-67.
4. Davies Julian. Inactivation of Antibiotics and the Dissemination of Resistance Genes. *Science*. 1994;264.
5. Lieberman, J. Appropriate antibiotic use and why it is important: the challenges of bacterial resistance. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22.
6. Sheldon KL y cols. Six year multicenter surveillance of invasive pneumococcal infections in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2002;21.
7. Moshe A. y cols. Three-Year Multicenter Surveillance of Pneumococcal Meningitis in Children: Clinical Characteristics, and Outcome Related to Penicillin Susceptibility and Dexamethasone Use. *Pediatrics*. 1998;102(5).
8. González BE. y cols. Severe Staphylococcal Sepsis in Adolescents in the Era of Community-Adquired Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. *Pediatrics*. 2005;115(3).
9. Sheldon LK. Treatment of Community-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24.
10. Palau, JM. Uso Racional de Antibióticos en Pediatría. *Celsus*, 2005, 4^a edición, pág 149.
11. Bustos G, Mattar V. y cols. Estudio de la susceptibilidad antimicrobiana de gérmenes aislados intra y extrahospitalariamente en Montería. *Revista MEDICINA*. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Sinú. Vol. 1 Núm. 1, enero de 2002.
12. Castañeda Elizabeth. Resistencia antimicrobiana de cocos Gram positivos. Algunos datos colombianos. Conferencia dictada en el 1er. Simposio Internacional de Resistencia Bacteriana e Infecciones Intrahospitalarias. Universidad del Sinú, Montería, Colombia, Septiembre 29 y 30 de 2005
13. Klingenberg C. y cols. Coagulase Negative Staphylococcal Sepsis in Neonates: Association Between Antibiotic Resistance, Biofilm Formation and the Host Inflammatory Response. *Pediatr Infect Dis J*.2005;24(9):817-822.
14. Syrjanen RK. y cols. Pneumococcal Acute Otitis Media in Relation to Pneumococcal Nasopharyngeal Carriage. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(9):801-806.
15. Vanderkooi OG. Predicting Antimicrobial Resistance Invasive Pneumococcal Infections. *Clin Infect Dis*, 2005;40:1288-1297.
16. Dagan R, y cols. Resistant Organisms and Otitis Media. *Pediatr Infect Dis J*
17. Arias CA y cols. Guías para el uso racional de antibióticos β -lactámicos: mecanismos de resistencia y su interpretación clínica. *Biomédica* 2003;23:134-40.
18. Martínez P, Espinal P y cols. Prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), en el Hospital San Jerónimo, de Montería. *MedUNAB*. 2005;8(1).
19. Hyle EP y cols. Risk Factors for Increasing Multidrug Resistance among Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* Species. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1317-1324.
20. Arias CA y cols. Guías para el uso racional de antibióticos β -lactámicos: mecanismos de resistencia y su interpretación clínica. *Biomédica* 2003;23:134-40.
21. Falagas M, Kasiakou S. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1333-1341.
22. Martínez P, Mátar S, Mercado M. *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* productores de metalo- β -lactamasas en el principal hospital de Córdoba. *INFECTIO*. Revista de la Asociación Colombiana de Infectología. 2005;9(1).