

TEMAS DE ACTUALIDAD

**Dr. Gabriel Cardoso Hernández.*
Dra. Norma Velázquez Guadarrama.**

Departamento de Infectología y
Laboratorio de Bacteriología,
Hospital Infantil de México
"Federico Gómez".

Importancia clínica del *Streptococcus pneumoniae* tolerante a la vancomicina

Streptococcus pneumoniae continúa siendo el principal agente bacteriano causante de infecciones adquiridas en la comunidad como otitis media, neumonía, bacteriemia y meningitis, alrededor del mundo. Además, en el niño sano que acude a centros de cuidados infantiles como guarderías, coloniza la vía respiratoria hasta en 50% de los casos. Cabe señalar que de forma global, se producen aproximadamente 1.2 millones de muertes anuales por esta bacteria.

Durante varias décadas, la penicilina fue el antibiótico de elección para el tratamiento de estas infecciones. En los últimos años, la incidencia de neumocos resistentes a la penicilina ha incrementado de manera dramática, arriba del 40% para los aislamientos con importancia clínica en diferentes partes del mundo. Esto ha permitido el uso de la vancomicina en combinación con una cefalosporina de amplio espectro como tratamiento empírico en los casos de meningitis. Esta epidemia de cepas resistentes se pudo haber acelerado por la aparición de un rasgo bacteriano constitutivo que facilita el desarrollo de resistencia. Por ejemplo, específicamente los enterococos portan genes de resistencia a vancomicina denominados *van*, de los cuales *vanA* y *vanB*, están ubicados en transposones, mientras que *vanC*, *vanD*, *vanE*, y *vanG* se encuentran en el cromosoma y, aparentemente, no se transfieren horizontalmente. La expresión de estos genes tiene como resultado final la síntesis de terminaciones D-Ala-D-Lac; esto impide la unión del glucopéptido a su sitio de unión en el precursor del peptidoglicano, lo que continúa la síntesis de la pared celular. Caso contrario es el *Staphylococcus aureus*, en donde sólo hay tres cepas identificadas resistentes a vancomicina a nivel mundial y el mecanismo de resistencia al glucopéptido no está claro. Una de las teorías más aceptadas es que dichas cepas engrosan su capa de mureína, atrapan a la vancomicina y no permiten que ésta actúe.

Tolerancia es un fenómeno ya descrito en neumoco desde 1985. Es la capacidad que tiene un microorganismo de sobrevivir sin dividirse durante la presencia de un microbicida, renovando su replicación al remover tal agente; son bacterias que pierden viabilidad muy lentamente inclusive en concentraciones elevadas del antibiótico. En forma teórica, los neumocos tolerantes al persistir viables sostienen una respuesta inflamatoria local y se presupone que son más difíciles de tratar. El fenómeno de tolerancia

*Correspondencia

Dr. Gabriel Cardoso Hernández.
Departamento de Infectología y
Laboratorio de Bacteriología
Hospital Infantil de México
"Federico Gómez"
Dr. Márquez No. 162, Col. Doctores
Del. Cuauhtémoc, C.P. 05720,
México, D.F.

se puede presentar con diferentes clases de antibióticos y hasta 1999 se describe neumococos vancomicina tolerantes en muestras clínicas. Estas bacterias se han aislado en portadores asintomáticos de cultivos nasofaríngeos como en muestras clínicas de cultivos de líquidos estériles (sangre, pleura y líquido cefalorraquídeo); con una frecuencia estimada de aislamientos tolerante del 3 al 8%. Hasta la fecha, no hay reportes de cepas resistentes a vancomicina, sin embargo, la tolerancia es un paso previo para el surgimiento de cepas resistentes en el futuro.

La actividad bactericida de los antibióticos que detienen la síntesis de pared celular como la vancomicina, se unen a la pared celular en el sitio D-ala-D-ala, lo que desencadena una serie de eventos codificados en bacteria que dirigen al microorganismo a la muerte por lisis (**Figura 1**). En los neumococos, la autolisina Lyt A es una enzima hidrolasa extracelular producida en forma constitutiva en la fase estacionaria; reside en la pared celular, pero no hidroliza hasta que exista una señal que active su funcionamiento. Se desconoce el mecanismo de activación, no obstante, se conoce que un grupo de genes denominados locus *vex/pep²⁷/vncS/R* son los más relevantes en los aislamientos clínicos tolerantes a vancomicina. De forma hipotética, se ha establecido que la acumulación de *pep²⁷* (peptido de 27 aminoácidos secretado por el compartimiento extracelular vía acarreo de *Vex*) es censado por *VncS/R* (*VncS* es una cinasa histidina, la cual actúa como sensor de la señal externa y *VncR* que es un regulador de la respuesta continua), ambos dirigen la alteración en la expresión del gen y eventualmente el proceso por el cual se activa la autolisina. La mutación en alguna parte en el sistema transmisor de la señal da como resultado la tolerancia a vancomicina (**Cuadro 1**). Es importante hacer notar que esta secuencia de aminoácidos de *VncS* y *VncR* muestra 38% de similitud a los *VanS_B-VanR_B*, los cuales son dos componentes del sistema regulador codificado en plásmidos o en elementos conjugativos cromosomales de *Enterococcus faecalis* resistente a glucopéptidos.

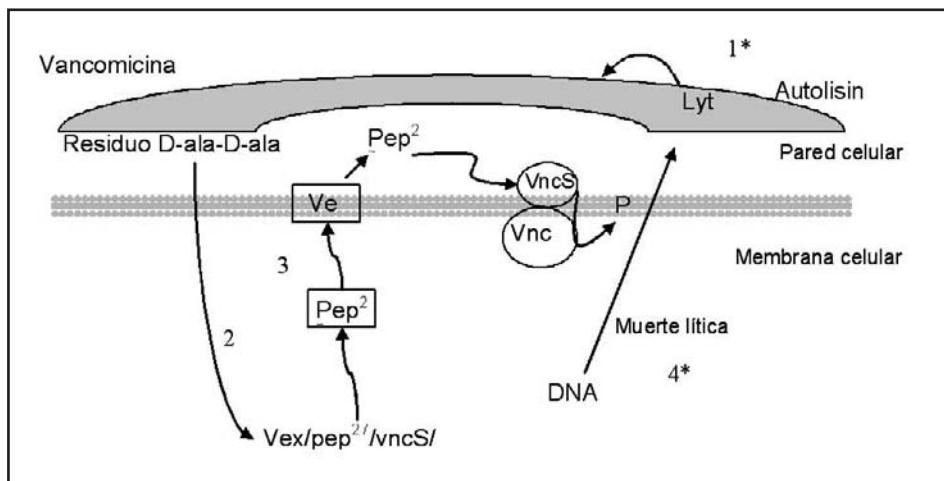


Figura 1. Representación del mecanismo de acción de la vancomicina y sitios propuestos en el fenómeno de tolerancia.

La unión de vancomicina al residuo D-ala-D-ala desencadena eventos codificados en el locus *vex/pep²⁷ VncS/VncR* hasta la activación de la autolisina.

La importancia y trascendencia clínica de este fenómeno de tolerancia estriba en la posible dificultad para erradicar estas bacterias en situaciones clínicas, lo que potencialmente ocasionaría terapias antimicrobianas prolongadas, y en algunos pacientes, fallas terapéuticas. Al respecto, existen reportes que muestran mayor frecuencia en la mortalidad secundaria a meningitis causada por cepas de neumococos tolerantes a vancomicina (30%) comparado con cepas no tolerante (10%). La tolerancia permite que bacterias que sobreviven durante la terapia antibiótica pudieran adquirir la capacidad de desarrollar resistencia, por lo que uno de los retos en la práctica médica actual es la erradicación de estas cepas tolerantes, lo que supondría un mecanismo de control para evitar el desarrollo y la diseminación de las cepas.

Cuadro 1. Mecanismo propuesto de tolerancia a la vancomicina.

Mecanismo	Gen
Ausencia de autolisina*	Ninguno
No activación de la autolisina	VncS/R
Bloqueo en la exportación de la autolisina	clpC/znpB
Ausencia de la transcripción de la autolisina*	psaA

* Dos de los posibles mecanismos de la tolerancia descritos en la **Figura 1**.

Bibliografía

1. Liu HH, Tomasz A. Penicillin tolerance in multiply drug-resistant natural isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1985;152:365-72.
2. Mitchell L, Tuomanen E. Vancomycin-tolerant *Streptococcus pneumoniae* and its clinical significance. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20: 531-3.
3. Robertson GT, Zhao J, Desai BV, Coleman WH, Nicas TI, et al. Vancomycin tolerance induced by erythromycin but not by loss of vncRS, vex3, or pep27 function in *Streptococcus pneumoniae*. *J Bacteriol* 2002; 184: 6987-7000.
4. Henriques Normark B, Novak R, Ortqvist A, Kallenius G, Tuomanen E, Normark S. Clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* that exhibit tolerance of vancomycin. *Clin Infect Dis* 2001;15:552-8.
5. Goessens WH. Basic mechanisms of bacterial tolerance of antimicrobial agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12 Suppl 1:S9-12.
6. Charpentier E, Tuomanen E. Mechanisms of antibiotic resistance and tolerance in *Streptococcus pneumoniae*. *Microbes Infect* 2000;2:1855-64.
7. Rodriguez CA, Atkinson R, Bitar W, Whitney CG, Edwards KM, et al. Tolerance to vancomycin in pneumococci: detection with a molecular marker and assessment of clinical impact. *J Infect Dis* 2004;190:1481-7.