

RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS EN *STREPTOCOCCUS PYOGENES* EN EL ÁREA DE SALUD DE PALENCIA

Elena Álvarez Alonso y M^a Antonia García Castro

Sección de Microbiología. Hospital General de Palencia Río Carrión

Amablemente invitadas por el Comité organizador de la "Reunión de primavera del 2002 de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León" a participar con nuestra experiencia en las ponencias que tendrán lugar en la misma, decidimos aportar los datos sobre sensibilidades y resistencias del laboratorio en que trabajamos y que, a nuestro juicio, puedan ser más interesantes por su actualidad y relevancia.

El laboratorio de Microbiología del Hospital Río Carrión cubre toda el área asistencial de Palencia y provincia (unos 180.000 habitantes) y recibe, por tanto, pacientes pediátricos y adultos hospitalizados y, sobre todo, ambulatorios.

En él trabajamos, junto al personal adscrito al mismo, dos microbiólogas que hemos pasado los últimos quince años en este quehacer y asistido a cambios, quizá no espectaculares, pero sí interesantes en este tiempo; y tal vez el que más interés a los aquí presentes sea la reemergencia de los grampositivos, *Streptococcus pyogenes* y otros Estreptococos α -hemolíticos.

S. pyogenes es, sin duda, uno de los patógenos mejor conocidos por los pediatras desde hace tiempo, pero que llegaba en pocas ocasiones a nuestras manos hace unos años, y que, sin embargo, actualmente es habitual en el trabajo diario, siendo ahora raro el día en que no se procesan más de un aislamiento de este germen en época invernal, cuando hace cinco o seis años la media estaba en uno o ninguno a la semana.

Es de sobra conocida su sensibilidad uniforme a la Penicilina tras más de 60 años de tratamientos, no habiéndose descrito cepas con sensibilidad disminuida ni resistencias a la misma.

Sin embargo, la alergia confirmada o supuesta hace que, en muchos casos, ésta no pueda ser la primera elección, a lo que hay que añadir los fracasos terapéuticos descritos en numerosas publicaciones, y que oscilan entre un 10 y un 20%. Sobre la causa de estos fracasos se han postulado nume-

rosas hipótesis sin que ninguna sea hasta el momento más consistente que las otras, y que son:

- Teoría de la patogenicidad indirecta: producción de β -lactamasas por otras bacterias colonizadoras de las vías respiratorias.
- Teoría de la tolerancia: se comportaría como un bacteriostático.
- Incumplimiento terapéutico.
- Efecto inóculo.
- Estado de portador, siendo en estos casos la erradicación menor.
- Teoría de la supervivencia intracelular.

Los macrólidos son el tratamiento alternativo en todos estos casos, y eran tan eficaces y seguros como penicilina hasta la aparición de las resistencias de todos conocidas. Resistencias que, como seguramente todos conocemos, son básicamente de dos tipos:

1. La que se adquiere a través de plásmidos y transposomas portadores de genes *erm* (erythromycin ribosomal methylase), que codifican una metilasa que actúa sobre el RNA ribosómico 23 S impidiendo la unión de macrólidos, lincosaminas y estreptograminas B (patrón fenotípico MLS_B) y que, a su vez, puede ser de dos tipos:
 - Resistencia constitutiva (fundamentalmente mediada por el gen *erm B*).
 - Resistencia inducible (*erm TR* gen), siendo en esta última aparentemente sensibles a macrólidos de 16 átomos y lincosaminas, y resistentes a macrólidos de 14 ó 15 átomos, aunque deben considerarse resistentes a ambos⁽¹⁾ (Seppälä).
2. El segundo mecanismo de resistencia consiste en un sistema de expulsión activa del antibiótico codificado por el gen *mef A* (macrolide efflux), que expulsa selectivamente macrólidos de 14 y 15 átomos, pero no de 16 ni lincosaminas. Este mecanismo de resistencia, descrito por primera vez en Finlandia en 1992, se extendió rápidamente en *S. pyogenes* por toda la geografía, y existen resultados muy dispares según los distintos orígenes de las cepas estudiadas.

En estudios multicéntricos nacionales correspondientes a los años 1997 y 1998, entre el 24 y el 27% de las cepas eran resistentes, correspondiendo la mayoría al fenotipo M⁽²⁾.

La duodécima edición de la Guía Terapéutica Antimicrobiana (año 2002), de J. Mensa⁽³⁾ señala que, actualmente,

TABLA I. AISLAMIENTOS DE *S. PYOGENES* Y SENSIBILIDAD A MACRÓLIDOS Y CLINDAMICINA

	Número de aislamientos	Eritromicina sensibles	Eritromicina resistentes	Clindamicina sensibles	Clindamicina resistentes
Año 2000	117	71 (60,7%)	46 (39,3%)	115 (98,8%)	2 (1,2%)
Año 2001	105	61 (61%)	44 (41%)	99 (94,3%)	6 (5,7%)

en España, un 20% de las cepas de *S. pyogenes* son resistentes a los macrólidos de 14 y 15 átomos.

Los datos correspondientes a los aislamientos de *S. pyogenes* del Hospital Río Carrión (Tabla I) nos sitúan en un nivel más alto de resistencia. Del total de aislamientos del año 2001, el 78% corresponden a aislamientos faríngeos, el 5% a exudados vulvares y el resto a otras localizaciones (anal, ótico, conjuntival, exudados de heridas, etc.).

Como se ve en la tabla, la mayoría de los aislamientos corresponden al fenotipo M, observándose, no obstante, un aumento importante de la resistencia por genes erm (del 1,2 al 5,7%) en un año, y aunque el número de aislados es escaso, sí sabemos que la mayoría de éstos son de resistencia constitutiva, no habiéndose detectado ningún aislamiento con resistencia inducible en el año 2000 y 2 ó 3 en el año 2001.

Comparar estos datos con lo publicado por otros autores es difícil, dado el elevado número de artículos al respecto, por eso hemos recogido sólo algunos que sitúan nuestros datos en el contexto de nuestro medio.

Por ejemplo, en España, C. Betriu⁽⁴⁾, del Hospital Clínico de San Carlos, presentó en el último Congreso de la SEIMC del año 2000 un estudio con 113 cepas aisladas en el año 1999 con una resistencia a eritromicina del 26,5%, que compara con el periodo 1997-1998, en que eran resistentes el 17,8%, siendo el 86,2% fenotipo M.

En Europa Syrogiannopoulos GA y cols.⁽⁵⁾, comunican en Grecia un 38% de resistencias a eritromicina de un total de 743 aislamientos en los últimos años, demostrando un aumento del 29% de enero de 1998 a diciembre de 1999, hasta un 42% en el año 2000, como vemos, similar al nuestro.

Por último, señalar que, aunque en España el fenotipo M es actualmente el predominante, hay a este respecto grandes variaciones según sea la localización geográfica de las cepas; y así, un estudio reciente⁽⁶⁾ en el centro y este de Europa con más de 1.000 cepas estudiadas, comunica una tasa

de resistencia del 12,3%, correspondiendo solamente un 23,4% al fenotipo M.

Lo anteriormente expuesto plantea un horizonte gris sobre una patología que ya hemos comentado se reactualiza, pero creemos que afortunadamente la práctica es menos alarmante.

En primer lugar, sobre nuestros datos y los que habitualmente se publican al respecto, cabe preguntarse ¿representan realmente a *S. pyogenes*, o muestran solamente una mínima parte de los mismos, obviamente sesgada?

Creemos, y algunos estudios así lo atestiguan, que lo publicado se corresponde normalmente con lo que ha llegado al laboratorio, y estos aislamientos son en buena medida los cuadros clínicos rebeldes al tratamiento, recidivas, recaídas, etc., siendo los cuadros de buena evolución la mayoría, y los que nosotros no vemos.

Sobre lo anterior, hay algunos estudios de sensibilidades en portadores sanos⁽⁷⁾ que encuentran un porcentaje de resistencia de tan solo el 2% en escolares de Las Palmas de Gran Canaria, y quizás la resistencia real esté en un punto medio.

En segundo lugar, han aparecido en los últimos meses en el mercado nuevas opciones terapéuticas que, aunque en pediatría son aun alternativas en algún caso y medicamentos restringidos en otros, a buen seguro van a abrir nuevas vías en el futuro.

TELITROMICINA

Pertenece al grupo de los ketólidos, nueva familia del grupo MLS.

Sintetizados sobre el anillo de 14 átomos introduciendo una función cetona en la posición 3 y una extensión lateral carbamato en C 11-12.

Inhibe la síntesis proteica.

TABLA II. AISLAMIENTOS DE *S. DYSGALACTIAE*

Año 2000	Número total	Eritromicina resistente	Clindamicina resistente
Estreptococo grupo C	17	1	1
Estreptococo grupo G	24	9	1

Año 2001	Número total	Eritromicina resistente	Clindamicina resistente
Estreptococo grupo C	13	1	1
Estreptococo grupo G	12	2	2

Tiene una buena actividad *in vivo* e *in vitro* en patógenos respiratorios incluyendo *S. pneumoniae* intermedio y resistente a penicilina y/o macrólidos, *Haemophilus*, *Moraxella*, *Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma* y *Bordetella*.

Es mala inductora de resistencias MLSB.

Tiene presentación oral y no está aprobado en menores de 12 años.

Los primeros estudios apuntan a que sus CMI's son mucho más bajas en cepas con fenotipo M que en las portadoras de genes *erm* (que ya hemos visto estaban aumentando debido probablemente a un mayor consumo de macrólidos de 16 átomos), habiéndose descrito en algunas de estas cepas CMI's a telitromicina próximas o por encima del punto de corte probable de resistencia.

QUINUPRISTINA-DALFOPRISTINA

Quinupristina es una Estreptogramina B derivada de la pristinamicina A.

Dalfopristina es una Estreptogramina A derivada de la pristinamicina II B.

Asociadas en proporción 30:70 y de nombre comercial Synercid®.

Actúan inhibiendo la síntesis proteica en fase de elongación y la formación del puente peptídico.

Su espectro incluye *S. pneumoniae* sensible y resistente a penicilina y/o macrólidos, otros *Streptococcus* y *Corynebacterias*. Incluye también *Moraxella*, *Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, algunos *Haemophilus* y *Enterococos* (incluyendo *Enterococcus faecium* resistentes a vancomicina y aminoglucósidos).

Se ha descrito resistencia en *Estafilococos* y *E. faecium* constitutiva (*erm*).

Su principal indicación sería la de *Enterococos* resistentes a glucopéptidos, y en los dos últimos años en nuestro laboratorio se ha aislado únicamente una cepa de *Enterococcus gallinarum* con sensibilidad disminuida a vancomicina.

Presentación oral e intravenosa.

OXAZOLIDINONAS: LINEZOLID

Realmente el primer antimicrobiano diferente en décadas.

Descubiertas en 1987 y mejorados sus problemas de toxicidad, tienen un anillo básico bicíclico (la feniloxazolidin-2-ona) con sustituciones.

Inhiben la síntesis proteica bloqueando el complejo de iniciación, lo que en un principio no determinaría resistencia cruzada.

Son bacteriostáticos.

Activos en *S. pneumoniae* y *S. pyogenes* con CMI's algo más altas en estreptococos grupos C y G, *Streptococcus viridans*, *Estafilococos* y *Enterococos*.

Administración oral o intravenosa.

No autorizado en pediatría.

Quinupristina-dalfopristina y linezolid están en estos momentos reservados casi exclusivamente a situaciones de sensibilidad disminuida a glucopéptidos. Hay publicados tratamientos en pediatría en situaciones muy concretas.

Por último, comentar que el aislamiento de otros estreptococos B-hemolíticos, grupos C y G de Lancefield, ahora englobados en la denominación *Streptococcus dysgalactiae*, en exudados faríngeos en nuestro medio no es tan frecuente, y presenta, además, un porcentaje mucho menor de resistencia a macrólidos (Tabla II).

Desconocemos, aunque sería interesante saber, cuántos de estos aislamientos se corresponden con cuadros clínicos de faringoamigdalitis y/o si su aislamiento es casual con más frecuencia que relevante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Seppälä H, Nissinen A, Yu Q, Huovinen P. Three different phenotypes of erythromycin resistant *Streptococcus pyogenes* in Finland. *J Antimicrob Chemother* 1993; **32**: 885-91.

2. Alós JI, Aracil B, Oteo J, Torres C, Gómez-Garcés JL and the spanish group for the study of infection in the primary health care setting. High prevalence of erythromycin-resistant and miocamycin-susceptible (M phenotype) *Streptococcus pyogenes*: results of a multicenter study performed in 1998 in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2000; **45**: 605-9.
3. Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta T, Prats G, Domínguez-Gil A. Guía de Terapéutica Antimicrobiana. Duodécima edición. Masson SA, 2002.
4. Betriu C, Gómez M, Palau ML, Sánchez A, Picazo JJ. IX Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Santiago de Compostela. Mayo 2000, nº 68.
5. Syrogiannopoulos GA, Grivea IN, Fitoussi F, Doit C, Katapodis G, Bingen E, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2001; **20**: 863-8.
6. Nagai K, Appelbaum PC, Davies TA, Kelly LM, Hoellman DB, An AT, et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; **46**: 546-9.
7. González-Lama Z, González JJ, Tejedor MT y Lupiola P. *Rev Esp Quimioterap*. 1999; **12**: 215-9.

SEGUIMIENTO DEL NIÑO EXPUESTO A LA INFECCIÓN POR VIH

Carlos Pérez Méndez

Hospital de Cabueñes. Gijón.

INTRODUCCIÓN

España es el país europeo con mayor número de casos de sida pediátrico comunicados. En la actualidad, prácticamente la totalidad de los casos pediátricos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en nuestro país se producen por transmisión vertical, habiéndose recogido 848 casos de sida pediátrico adquirido por esta vía hasta junio de 2001⁽¹⁾. Entre 1994 y 1998, la incidencia de sida pediátrico de transmisión vertical disminuyó un 77%⁽¹⁾; esta dramática reducción se ha debido a dos factores: en primer lugar, la introducción en 1994 de la profilaxis con zidovudina (AZT) durante la gestación, el parto y posteriormente al recién nacido (PACTG 076)⁽²⁾ ha reducido la transmisión vertical de un 17,5 a un 2,9%⁽³⁾; en segundo lugar, la introducción en 1997 de los fármacos inhibidores de la proteasa ha supuesto un notable avance en el control de la enfermedad en los niños infectados, disminuyendo la progresión a sida.

Sin embargo, a partir de 1998 se ha frenado este descenso y en el año 2000 se diagnosticaron 16 nuevos casos de sida pediátrico de transmisión vertical, tres de ellos en niños menores de un año, lo que demuestra que aún sigue produciéndose este tipo de transmisión⁽¹⁾. La Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida, en colaboración con siete comunidades autónomas, entre ellas la de Castilla y León, viene desarrollando desde 1996 un estudio anónimo y no relacionado sobre la prevalencia de anticuerpos anti-VIH en recién nacidos y se ha observado un aumento de la prevalencia, que ha pasado de 1 por mil en 1996 a 1,54 por mil en 1999⁽⁴⁾. Es posible que este aumento de la prevalencia se deba en parte a un aumento del porcentaje de mujeres que, conociendo su infección por VIH, decidan quedar embarazadas y llevar su embarazo a término, dado que los nuevos tratamientos han supuesto una mejora en la calidad de vida de las personas infectadas y la posibilidad de reducir la transmisión vertical a niveles muy bajos. Sin embargo, también es posible que este aumento refleje una mayor prevalencia de infección por VIH en las mujeres en edad fértil: el 22,4% de los casos de sida diagnosticados en España en el año 2000 se produjeron en mujeres y la vía de contagio en el 40% de ellos fue la transmisión heterosexual⁽¹⁾. Además, en más de la mitad de los casos el diagnóstico de la infección fue tardío (coincidiendo con el diagnóstico de sida o un mes antes), lo que demuestra que existe un número no despreciable de mujeres en edad fértil que podrían desconocer su infección, limitando así nuestras oportunidades para actuar y reducir la transmisión de la misma a sus hijos si no se realiza determinación sistemática de anticuerpos anti-VIH durante el embarazo. En un estudio realizado en Gijón, se había solicitado este estudio sólo en el 75% de las gestantes, existiendo una gran variabilidad (entre un 8 y un 99%) en función del centro en el que se hubiese seguido el embarazo⁽⁵⁾.

En este sentido apuntan los datos de un estudio realizado en el Hospital Sant Joan de Deu, en Barcelona; entre 1995 y 1998 se diagnosticaron 11 niños con infección por VIH: cuatro eran hijos de madres con infección conocida; en este grupo, tres de los casos no habían recibido, o lo habían hecho de forma incompleta, profilaxis con AZT; la mediana de edad al diagnóstico fue de un mes y ningún caso presentaba inmunodepresión en el momento del diagnóstico. Los otros siete casos eran hijos de madres en las que se desconocía su infección; la mediana de edad al diagnóstico fue de 8 meses y cinco de los niños presentaban ya