

Expertos Invitados

PRUEBAS DE UN COMPONENTE INFECCIOSO EN LA ETIOLOGIA DE LOS TUMORES CEREBRALES EN LA INFANCIA

Columnista Experto de SIIC
Dr. Richard McNally

Deputy Director & Senior Biostatistician. Epidemiology and biostatistics, Manchester, Reino Unido

Introducción

Se ha postulado un probable papel de las infecciones en la etiología de los tumores del SNC de la infancia.¹ Sólo pocos estudios epidemiológicos identificaron un componente infeccioso en su etiología. Estas infecciones comprenden los virus sarampión e influenza, especialmente durante el embarazo o en el período perinatal.²⁻⁵ Además, dos ensayos recientes mostraron algunas pruebas sobre la existencia de inclusiones genómicas virales dentro de las células neoplásicas de los tumores del SNC en la población pediátrica.⁶⁻⁷ Los estudios epidemiológicos descriptivos proveen medios útiles para determinar la probabilidad de un componente ambiental en la etiología, que puede incluir las infecciones. Se utilizaron diversos métodos descriptivos tales como el análisis de la agrupación espacio-temporal, la agrupación espacial, la variación geográfica, la variación estacional y las tendencias temporales.⁸⁻¹⁰ Sin embargo, debe enfatizarse que si bien todos estos métodos brindan un medio para la elaboración de hipótesis, no deben usarse para probar causalidad.

La agrupación espacio-temporal se produce cuando se observa un número excesivo de casos dentro de pequeñas localidades geográficas en períodos limitados de tiempo y que no pueden explicarse en términos del aumento general en esas localidades y en esos períodos. La agrupación espacio-temporal puede surgir a partir de diversos escenarios, como 1) un pequeño número de localidades con una incidencia marcadamente incrementada en períodos de tiempo cortos y distintos; 2) un gran número de localidades con un aumento moderado en la incidencia en un período de tiempo limitado; 3) pocos períodos de tiempo cortos y distintos con un incremento marcado de la incidencia en localidades limitadas, y 4) numerosos períodos de tiempo limitados con un aumento moderado en la incidencia en localidades limitadas. Si las infecciones están asociadas con la etiología de los tumores del SNC en la infancia, es esperable que la distribución de casos muestre una agrupación espacio-temporal, pero sólo bajo ciertas condiciones. Este tipo de agrupamiento se asocia específicamente con una infección que presenta epidemividad o una infección que afecta sólo a un número limitado de personas susceptibles.

Es importante distinguir entre agrupación espacio-temporal y agrupamiento espacial. El agrupamiento espacial se produce cuando se observa un número excesivo de casos dentro de pequeñas áreas geográficas y el aumento persiste a lo largo del tiempo. En cambio, con la agrupación espacio-temporal el incremento es transitorio. El agrupamiento espacial puede producirse a partir de un pequeño número de localidades con un incremento marcado en la incidencia o un gran número de localidades con un aumento moderado en la incidencia. Este tipo de agrupamiento se relaciona típicamente con la exposición ambiental. Las infecciones pueden provocar agrupamiento espacial si se produce un período latente amplio y variable entre la exposición y la aparición del tumor. El aumento en la exposición puede estar limitado a áreas localizadas, tales como aquellas con una mezcla muy alta de población. Por el contrario, la agrupación espacio-temporal puede surgir como consecuencia de una mayor diseminación geográfica de la exposición a las infecciones.

El estudio de la variación geográfica (análisis ecológico) se utiliza para determinar si las tasas de incidencia varían a nivel de áreas pequeñas y si pueden explicarse por las características sociales o poblacionales de zonas pequeñas como las densamente pobladas y de bajos recursos. El hallazgo

de tales relaciones ecológicas puede indicar el compromiso de factores ambientales o del estilo de vida en la etiología. La variabilidad estacional en la incidencia de una enfermedad sugeriría la posible participación de un factor ambiental con variación estacional en la etiología, como infecciones o pesticidas. Por último, el estudio de las tendencias temporales se utiliza para determinar si hubo cambios en la incidencia que pudiesen deberse a cambios en los patrones de exposición a agentes ambientales involucrados en la etiología.

En esta reseña se describen y analizan diversos ensayos descriptivos provenientes del Registro de Tumores Infantiles de Manchester (*Manchester Children's Tumour Registry*, MCTR). El MCTR contiene los datos de incidencia de todos los niños con cáncer, entre 0 y 14 años, provenientes de una región geográfica definida del noreste de Inglaterra, desde 1954 hasta el día de la fecha. Su certeza se estima cercana al 100%.¹¹ El registro conserva los especímenes diagnósticos y los revisa periódicamente en concordancia con los avances tecnológicos y el mayor conocimiento. Los datos sobre los tumores del SNC de la infancia provenientes del MCTR son especialmente adecuados para los estudios descriptivos de los patrones y tendencias de la incidencia.

Materiales y métodos

Para la agrupación de los casos en los tres estudios analizados se utilizó el esquema de clasificación diagnóstica basado en la segunda edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades Oncológicas (ICD-O) a fin de tener en cuenta los avances más recientes.¹²⁻¹³

Agrupación espacio-temporal y variación estacional

Un estudio⁸ analizó todos los casos con diagnóstico de tumores del SNC registrados en el MCTR entre el 1 de enero de 1954 y el 31 de diciembre de 1998 (422 astrocitomas, 109 ependimomas, 200 meduloblastomas y otros tumores neuroectodérmicos primitivos [PNET] y 314 tumores de otro tipo del SNC).

Mediante mapas se localizaron las direcciones de los pacientes tanto al momento del nacimiento como al momento del diagnóstico en un radio próximo a 0.1 km. Se estudiaron cuatro interacciones espacio-tiempo, entre el tiempo y lugar del diagnóstico, el tiempo y lugar de nacimiento, el momento del diagnóstico y el lugar de nacimiento y el momento de nacimiento y el lugar del diagnóstico.

Los análisis se realizaron mediante la prueba de Knox¹⁴ y un procedimiento más reciente basado en las funciones K.¹⁵ La prueba de Knox determinó que un par de casos se encontraban en estrecha proximidad si ambos se localizaban en direcciones cercanas simultáneamente en espacio (menos de 5 km) y tiempo (menos de un año). Se obtuvo el número de pares en estrecha proximidad observados (O) y se calculó el número de pares en estrecha proximidad esperados (E). Cuando O fue superior a E hubo agrupación espacio-temporal y se utilizaron pruebas para determinar si el aumento fue estadísticamente significativo.

La magnitud del incremento de casos se estimó mediante $S = [(O-E)/E] \times 100$. A fin de realizar el ajuste por la variación en la densidad de población, las pruebas se repitieron con el reemplazo de las distancias geográficas por el enfoque del vecino más próximo, similar al método utilizado por Jacquez.¹⁶ Para superar el problema relativo a la elección arbitraria de los límites para definir cercanía en el espacio y en el tiempo, se aplicó un procedimiento basado en las funciones K que utilizó una grilla con 15 umbrales de distancia y 15 umbrales de tiempo, en lugar de sólo un umbral de distancia y uno de tiempo. Se estudió la variación estacional en el mes de nacimiento y el mes de diagnóstico de los tumores del SNC mediante la prueba de chi cuadrado para heterogeneidad y la prueba de Edward para variación sinusoidal.¹⁷ Además, se realizó el ajuste para la variabilidad subyacente en el nacimiento y el diagnóstico.

Agrupamiento espacial y análisis ecológico

Un estudio⁹ incluyó todos los casos con diagnóstico de neoplasias del SNC entre el 1 de enero de 1976 y el 31 de diciembre de 2000, con residencia en los condados de Lancashire y Greater Manchester (229 astrocitomas, 47 ependimomas, 93 meduloblastomas y otros PNET y 141 tumores de otro tipo del SNC). El análisis se limitó a este período de tiempo, debido a que antes de 1976 no existían censos poblacionales y datos sociodemográficos apropiados. La agrupación espacial se estimó mediante el método de Pothhoff Whittinghill.¹⁸⁻²⁰ El análisis ecológico se realizó mediante el modelo de regresión de Poisson. Estos análisis relacionaron las tasas de incidencia de enfermedad con la densidad de población en áreas pequeñas (censo del distrito), la composición étnica, el nivel económico y la residencia urbana o rural.²¹⁻²⁴

Tendencias temporales

El estudio anterior⁹ analizó todos los casos con diagnóstico de tumor del SNC entre el 1 de enero de 1954 y el 31 de diciembre de 1998 registrados en el MCTR. Se utilizó la prueba de chi cuadrado para analizar la heterogeneidad, y el método de regresión de Poisson para examinar las tendencias lineales en la incidencia.

Resultados

Agrupación espacio-temporal

Hubo pruebas sólidas de agrupación espacio-temporal entre ciertos grupos diagnósticos de tumores del SNC en la infancia, como astrocitomas y ependimomas.⁸ Estos datos se basaron principalmente en el momento y el lugar del diagnóstico, pero también en el momento y el lugar de nacimiento.

Agrupamiento espacial

No hubo pruebas de agrupamiento espacial.⁹

Análisis ecológico

Hubo escasas pruebas o ninguna de vínculos ecológicos.⁹

Variación estacional

Hubo pruebas de variación estacional, con un incremento de los casos de astrocitomas y ependimomas entre los nacidos a fines del otoño o en el invierno.⁸

Tendencias temporales

Hubo un incremento temporal en la incidencia de todos los tumores del SNC de los niños cuando se consideraron en conjunto. Para los grupos individuales, se encontró un incremento anual estadísticamente significativo del 1% para astrocitomas pilocíticos, del 1% para PNET y del 2.3% para los gliomas mixtos.

Hubo un incremento anual, no significativo, del 0.9% para otros astrocitomas y glioblastomas y se encontraron tasas estables para los ependimomas.¹⁰

Discusión

El resultado más interesante es la demostración de una agrupación espacio-temporal para los casos de astrocitoma y ependimoma. Es importante destacar que estos resultados se obtuvieron con métodos estadísticos rigurosos y de alta calidad sobre los datos de incidencia basados en la población. De modo que no hay posibilidad de que sean consecuencia de un sesgo. Puede producirse agrupación espacio-temporal si las infecciones están involucradas en la etiología bajo ciertas condiciones. Sólo debe observarse si la infección se produjo en epidemias pequeñas o si sólo afectó a un número limitado de niños susceptibles. Por el contrario, una infección endémica o generalizada llevaría a una distribución homogénea de los casos. Además, la infección podría actuar como factor predisponente o desencadenante en una secuencia múltiple de eventos que produciría la aparición de un tumor.²⁵ Casi con seguridad están involucrados otros factores ambientales o genéticos. El descubrimiento de variación estacional brinda apoyo adicional a la hipótesis infecciosa.⁸ Se sabe que las epidemias infecciosas tienden a mostrar epidemias en ciertas épocas del año debido a los patrones de variación de la población. El patrón de aparición, demostrado por la agrupación espacio-temporal, no es compatible con una exposición ambiental sostenida. Por ende, es difícil sugerir otros agentes etiológicos potenciales distintos de los infecciosos.

También se encontró agrupación espacio-temporal y variación estacional en los estudios sobre leucemia infantil registrados en el MCTR.²⁶⁻²⁷ Hay hipótesis infecciosas bien elaboradas para la leucemia en la infancia que proponen mecanismos de acción específicos.²⁸⁻³⁰ El descubrimiento de agrupación espacio-temporal basado en el momento y lugar del diagnóstico para los tumores del SNC de los niños es compatible con exposición posnatal, la cual desencadena la aparición del tumor luego de un corto intervalo de tiempo. Los resultados de agrupación espacio-temporal basados en el momento y el lugar del nacimiento y la variación estacional basada en el momento del nacimiento son compatibles con exposición prenatal o con exposición perinatal, las cuales desencadenan la aparición del tumor, luego de un lapso variable de tiempo, o predisponen al niño a las neoplasias, que se desencadenan por exposición ambiental ulterior, cercana al momento de inicio.

Diversos ensayos epidemiológicos encontraron asociación entre el riesgo incrementado de tumores del SNC en la infancia y las infecciones durante el embarazo o el período neonatal;²⁻⁵ mientras que otro estudio de casos y controles no observó esta relación.³¹ Sólo se publicó otro ensayo que analizó la agrupación espacio-temporal de las neoplasias del SNC en la infancia. Sin embargo, este estudio realizado en Suecia no pudo demostrar la existencia de tal agrupamiento. Esto pudo deberse a distintas metodologías o a diferencias en la exposición de la población a los agentes etiológicos.³²

La ausencia de agrupamiento espacial y de cualquier asociación entre la incidencia de tumores del SNC y áreas pequeñas basadas en mediciones sociodemográficas es compatible con un agente etiológico como la exposición infecciosa que se produce en "epidemias reducidas" de alta movilidad. Los incrementos temporales observados recientemente en la incidencia de ciertas neoplasias del SNC, tales como el astrocitoma pilocítico, sugieren que la exposición a agentes etiológicos principales se tornó más común o que hay mayores oportunidades para que tales exposiciones produzcan un efecto de transformación maligna. Esto puede ser secundario a la exposición más generalizada a las infecciones como consecuencia de las condiciones de vida más modernas.

Las investigaciones futuras deben comprender el estudio de la agrupación espacio-temporal a partir de los datos de otros ámbitos y áreas y la formulación de hipótesis mecanicistas que deben evaluarse en estudios de casos y controles. Los ensayos ulteriores también deberían incorporar estudios biológicos dirigidos a agentes específicos y a la respuesta inmune.

Los autores no manifiestan conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barbanti-Brodano G, Martini F, De Mattei M, Lazzarin L, Tognon M. BK and JC human polyomaviruses and simian virus 40: natural history of infection in humans, experimental oncogenicity and association with human tumours. *Adv Virus Res* 1997;50:66-96.
2. Linet MS, Gridley G, Cnattingius S, Nicholson HS, Martinsson U, Glimelius B, Adami H-O, Zack M. Maternal and perinatal risk factors for childhood brain tumors [Sweden]. *Cancer Causes and Control* 1996;7:437-448.
3. Linos A, Kardara M, Kosmidis H, Katriou D, Hatzis C, Kontzoglou M, Koumendakis E, Tzartzatou-Stathopoulou F. Reported influenza in pregnancy and childhood tumour. *Eur J Epidemiol* 1998;14:471-475.
4. Fear NT, Roman E, Ansell P, Bull D. Malignant neoplasms of the brain during childhood: the role of prenatal and neonatal factors (United Kingdom). *Cancer Causes and Control* 2001;12:443-449.
5. Dickinson HO, Nyari TA, Parker L. Childhood solid tumours in relation to infections in the community in Cumbria during pregnancy and around the time of birth. *Br J Cancer* 2002;87:746-750.
6. Krynska B, Del Valle L, Croul S, Gordon J, Katsetos CD, Carbone M, Giordano A, Khalili K. Detection of human neurotropic JC virus DNA sequence and expression of the viral oncogenic protein in pediatric medulloblastomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:11519-11524.
7. Kim JY, Koralnik IJ, LeFave M, Segal RA, Pfister LA, Pomeroy SL. Medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumors rarely contain polyomavirus DNA sequences. *Neur-oncol* 2002;4:165-170.
8. McNally RJQ, Cairns DP, Eden OB, Alexander FE, Taylor GM, Kelsey AM, Birch JM. An infectious aetiology for childhood brain tumours? Evidence from space-time clustering and seasonality analyses. *Br J Cancer* 2002;86:1070-1077.
9. McNally RJQ, Alston RD, Eden OB, Kelsey AM, Birch JM. Further clues concerning the aetiology of childhood central nervous system tumours. *Eur J Cancer* 2004;40:2766-2772.
10. McNally RJQ, Kelsey AM, Cairns D, Taylor GM, Eden OB, Birch JM. Temporal increases in the incidence of childhood solid tumours seen in Northwest England (1954-1998) are likely to be real. *Cancer* 2001;92:1967-1976.
11. Birch JM. Manchester Children's Tumour Registry 1954-1970 and 1971-1983. In: *International Incidence of Childhood Cancer*, Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA, Terracini B, Young JL (eds) pp 299-304. Lyon: IARC (IARC Scientific Publications no 87), 1988.
12. www.biomed2.man.ac.uk/crcfcrg/CRUKPFCRG/PFCRG.htm
13. Birch JM, Kelsey AM. Diagnostic review and classification of solid tumours. In *UK childhood cancer study investigators. The United Kingdom Childhood Cancer Study: objectives, materials and methods*. *Br J Cancer* 2000;82:1073-1102.
14. Knox EG. The detection of space-time interactions. *Applied Stats* 1964;13:25- 29.
15. Diggle PJ, Chetwynd AG, Haggkvist R, Morris SE. Second-order analysis of space-time clustering. *Stat Methods Med Res* 1995;4:124-136.
16. Jacquez GM. A k nearest neighbour test for space-time interaction. *Stat Med* 1996;15:1935-1949.
17. Edwards JH. The recognition and estimation of cyclic trends. *Ann Hum Genet* 1961, 25, 83-86.
18. Potthoff RF, Whittinghill M. Testing for homogeneity. I. The binomial and multinomial distributions. *Biometrika* 1966;53:167-182.
19. Potthoff RF, Whittinghill M. Testing for homogeneity. II. The Poisson distribution. *Biometrika* 1966;53:183-190.
20. Muirhead CR, Ball AM. Contribution to the discussion at the Royal Statistical Society meeting on cancer near nuclear establishments. *J Royal Stat Soc, Series A* 1989;152:376.
21. Office of Population Censuses and Surveys Census Division, General Register Office (Scotland) Census Branch. 1981 Census Small Area Statistics: 100% Population and Households Aggregated to Ward Level (Great Britain) [computer file].

22. Office for National Statistics. 1991 Census: Small Area Statistics and Local Base Statistics [computer file]. University of Manchester, ESRC/JISC Census Programme. Census Dissemination Unit, 1991.
23. Townsend P, Phillimore P, Beattie A. Health and Deprivation. Inequality and the North. London, Croom-Helm, 1988.
24. Craig J. An Urban-Rural Categorisation for Wards and Local Authorities. London, HMSO, 1982.
25. Knudson AG Jr. A two-mutation model for human cancer. *Adv Viral Oncol* 1987;7:1-17.
26. Birch JM, Alexander FE, Blair V, Eden OB, Taylor GM, McNally RJQ. Space- time clustering patterns in childhood leukaemia support a role for infection. *Br J Cancer* 2000;82:1571-1576.
27. Westerbeek RMC, Blair V, Eden OB, Kelsey AM, Stevens RF, Will AM, Taylor GM, Birch JM. Seasonal variations in the onset of childhood leukaemia and lymphoma. *Br J Cancer* 1998;78:119-124.
28. Greaves MF. Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia* 1988;2:120-125.
29. Kinlen L. Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. *Br J Cancer* 1995;71:1-5.
30. Smith M. Considerations on a possible viral etiology for B-precursor acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J Immunother* 1997;20:89-100.
31. McKinney PA, Juszcak E, Findlay E, Smith K, Thomson CS. Pre- and postnatal risk factors for childhood leukaemia and other malignancies: a Scottish case control study. *Br J Cancer* 1999;80:1844-1851.
32. Hjalmar U, Kullorff M, Wahlqvist Y, Lannering B. Increased incidence rates but no space-time clustering of childhood astrocytoma in Sweden, 1973-1992: a population-based study of pediatric brain tumors. *Cancer* 1999;85:2077-2090.

EVOLUCION DE LA RESISTENCIA ANTIBIOTICA EN BACILOS GRAMNEGATIVOS AISLADOS EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS. PERIODO ANALIZADO 1998-2004



Columnista Experto de SIIC
Dr. Carlos Hernán Rodríguez

Ayudante de Primera Semiexclusiva. Campo de especialización Bacteriología Clínica., Buenos Aires, Argentina

Las infecciones producidas por bacilos gramnegativos con resistencia múltiple a los antimicrobianos, que se seleccionan en las unidades de cuidados intensivos (UCI), constituyen un serio problema al cual se deben enfrentar a diario tanto médicos como microbiólogos. La utilización de estos antibacterianos, muchas veces indiscriminada, trae aparejada la selección de mutantes resistentes, la aparición de nuevos mecanismos de resistencia –como en el caso de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp.– y la emergencia de patógenos con resistencia intrínseca a la mayoría de los antibacterianos de uso clínico. La incidencia de las diferentes especies, así como el perfil de resistencia a los antibióticos de mayor uso, es un fenómeno con características propias tanto a nivel nacional como en cada centro asistencial en particular, por lo que es indispensable la vigilancia de la evolución de la resistencia en los microorganismos aislados de las UCI. Se analizaron 374 bacilos gramnegativos (BGN) aislados en las diferentes UCI del Hospital de Clínicas José de San Martín durante 5 meses (período marzo-julio) en 1998, 2001, 2002 y 2004. Las especies más frecuentemente aisladas fueron *Acinetobacter* spp. (107), *P. aeruginosa* (80), entre los bacilos no fermentadores, y *Klebsiella pneumoniae* (80) y *Escherichia coli* (69) entre las enterobacterias. En orina y materiales abdominales predominaron las enterobacterias, mientras que los bacilos no fermentadores prevalecieron en especímenes del tracto respiratorio.

Enterobacterias

En los períodos de tiempo estudiados no se observó resistencia a imipenem en las enterobacterias, siendo éste el antimicrobiano más activo: CIM₉₀ = 0.25 µg/ml. Si bien la resistencia a carbapenémicos es un hecho infrecuente en las enterobacterias, en el hospital se documentaron aislamientos de *K.*

pneumoniae y *E. cloacae* resistente a este carbapenem.¹

El porcentaje de enterobacterias con resistencia a cefalosporinas de tercera generación, mediada por betalactamasas de espectro extendido (BLEE) fue 40.3%, 24.4%, 39.6%, 36.4%, respectivamente, en los períodos de estudio.

Las BLEE fueron descritas por primera vez a principios de la década del '80 en Europa,² y actualmente se encuentran diseminadas por todo el mundo.³ Estas enzimas hidrolizan las

penicilinas, las cefalosporinas de primera, tercera y cuarta generaciones y los monobactámicos, y no los carbapenémicos ni ceftoxitina. Además son bloqueadas por los inhibidores de betalactamasas como tazobactam, sulbactam y ácido clavulánico.⁴

Inicialmente se encontraron en *K. pneumoniae* y *E. coli*, y luego, con menor frecuencia en otras enterobacterias. Estudios epidemiológicos realizados en Argentina muestran que la BLEE predominante es CTXM-2.⁵

Es importante destacar que CTXM-2, inactiva fuertemente cefotaxima, ceftriaxona, cefepime y aztreonam (CIM > a 8 µg/ml) mientras que lo hace escasamente ante ceftazidima (CIM = 0.25-0.5 µg/ml). No obstante, se encuentra documentado que la presencia de BLEE se relaciona con fracaso de tratamiento cuando se utilizan cefalosporinas de tercera o cuarta generación.⁶

Por el momento debemos considerar las BLEE como una resistencia de origen intrahospitalaria.

Los factores de riesgo conocidos para la colonización de pacientes por cepas productoras de BLEE son: internación hospitalaria prolongada, ingreso a la UCI, cateterización arterial y urinaria y administración de cefalosporinas de tercera generación. La ceftriaxona, por presentar excreción biliar y elevada concentración en heces, es un potente selector de cepas productoras de BLEE.

En un trabajo realizado en el país (Melero L, comunicación personal) se pudo documentar una vez más la presión-selección que ejerce esta cefalosporina en la flora de colonización intestinal. De un porcentaje de colonización intestinal con cepas productoras de BLEE del 3% antes del tratamiento, se incrementó al 14% durante la terapia (p < 0.001).

Las opciones terapéuticas para las cepas productoras de BLEE entre los antibióticos betalactámicos se reducen a los carbapenémicos y a piperacilina-tazobactam, que en un estudio colaborativo y multicéntrico realizado en Argentina en 2003 mostró una actividad del 70% ante cepas productoras de esta betalactamasa, y que debe utilizarse con precaución debido a que altos inóculos bacterianos alcanzados en los sitios de infección pueden alterar los valores de CIM de este antibiótico provocando fracasos terapéuticos (Figura 1).

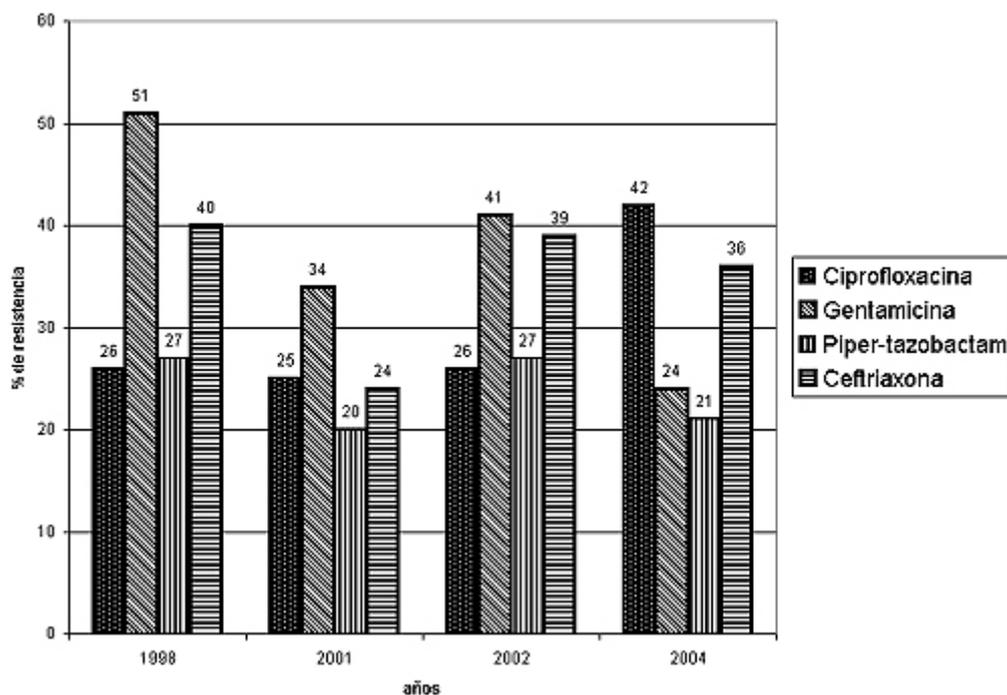


Figura 1. Evolución de la resistencia a los antibióticos de las enterobacterias aisladas en las UCI del Hospital de Clínicas José de San Martín entre 1998 y 2004 (n = 149).

***Acinetobacter* spp.**

Acinetobacter baumannii es la geno especie más frecuentemente asociada a brotes de infección hospitalaria, particularmente en las UCI, y con mayor frecuencia en pacientes sometidos a asistencia respiratoria mecánica.

Se han señalado varios mecanismos como responsables de la resistencia a carbapenémicos en *Acinetobacter* spp.: alteración de las proteínas ligadoras de penicilina, alteración de la permeabilidad de la membrana externa y/o presencia de múltiples betalactamasas. En Argentina se ha descrito una carbapenemasa plasmídica denominada ARI-2,⁷ y en los últimos años una carbapenemasa dependiente de cinc.⁸

El tratamiento de las infecciones causadas por *Acinetobacter* spp.

multirresistentes es problemático⁹ ya que los únicos antibióticos que permanecen activos son minociclina y polimixina. Es destacable que pese al restringido uso de la polimixina, debido a su toxicidad, ya fueron descritas cepas de *Acinetobacter* spp < I >.

resistentes a este polipéptido. En una comunicación reciente, Reis A comunica 5% de cepas de *Acinetobacter* spp. resistentes a polimixina, con un rango de CIM entre 8 y 32 µg/ml, aisladas de 100 bacteriemias de un hospital brasileño.¹⁰ En el Hospital de Clínicas se aisló una cepa de *Acinetobacter* spp. resistente a polimixina (CIM: 16 µg/ml) de un paciente pediátrico con distrés respiratorio medicado con colistina intravenoso, la cual se recuperó de sangre luego de 11 días con este tratamiento.¹¹

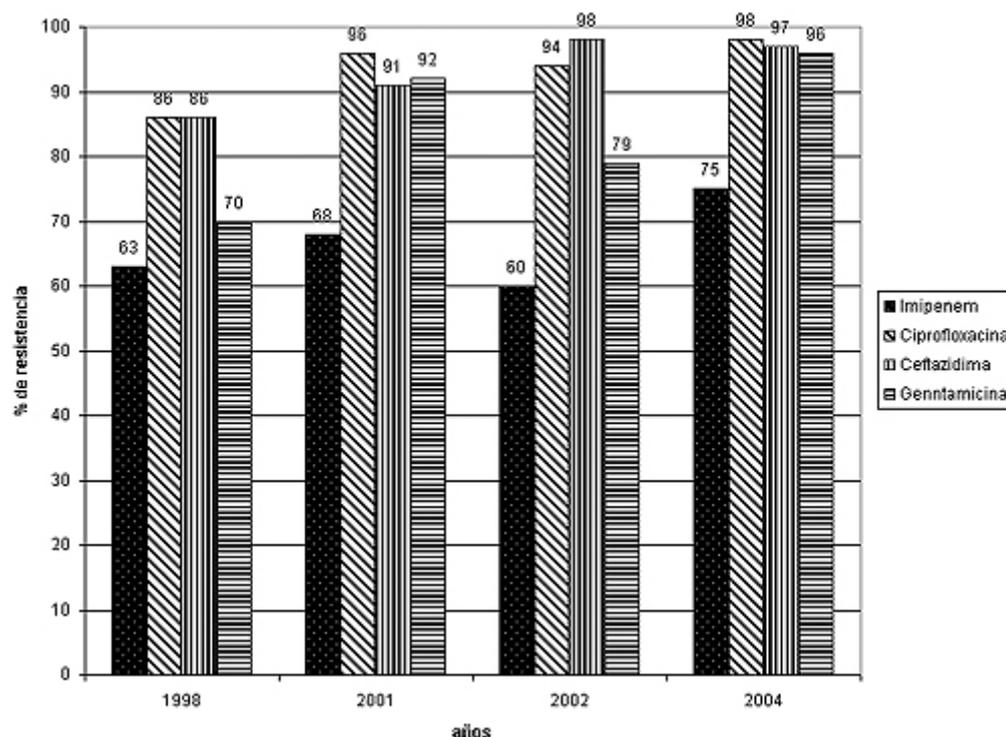


Figura 2. Evolución de la resistencia a antibióticos en cepas de *Acinetobacter* spp. aisladas en las UCI del Hospital de Clínicas José de San Martín entre 1998 y 2004 (n = 107).

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa ocupa el segundo lugar en las infecciones por bacilos gramnegativos. La resistencia a imipenem fue mayor en nuestros aislamientos (68%) que en los publicados por el SIR a nivel nacional.¹²

Los estudios epidemiológicos realizados en Argentina¹³ adjudican la resistencia a la impermeabilidad producida por la pérdida de la porina OprD, necesaria para la incorporación del imipenem a la bacteria. Este mecanismo aumenta la CIM a imipenem a valores comprendidos entre 4 y 16 µg/ml y no a las cefalosporinas de tercera y cuarta generaciones.

Sin embargo, en nuestro hospital –también en 2003– fue descrita una carbapenemasa que afecta a todos los antibióticos betalactámicos a excepción del aztreonam.¹⁴

La ceftazidima y el cefepime mostraron mayor actividad que el imipenem en los períodos en estudio, aunque los porcentajes en 2003 y 2004 fueron más elevados, probablemente por la acción de las carbapenemasas.

La resistencia a ciprofloxacina en *P. aeruginosa* aumentó en el segundo período de estudio (31% vs. 66%), alcanzándose valores comparables a nivel nacional. La resistencia a ciprofloxacina puede deberse a alteraciones a nivel de la DNA girasa y topoisomerasas IV o a una hiperexpresión de la bomba de eflujo MexAB-OprM. Este último mecanismo afecta a cefepime, meropenem y fluorquinolonas simultáneamente.

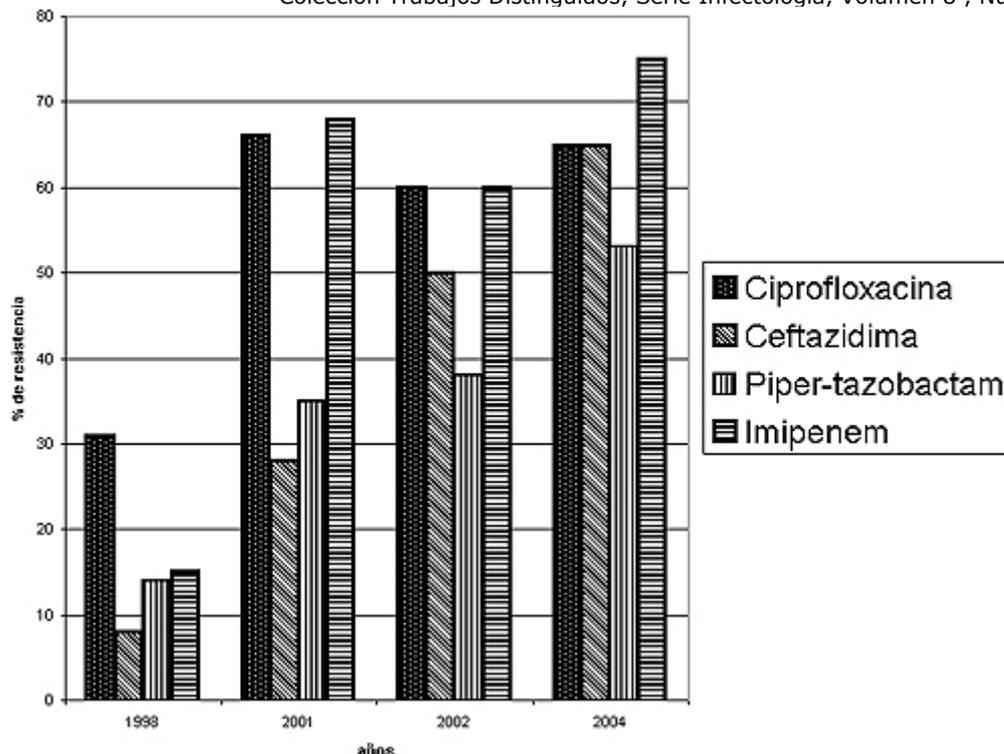


Figura 3. Evolución de la resistencia a antibióticos en cepas de *P. aeruginosa* aisladas en las UCI del Hospital de Clínicas José de San Martín entre 1998 y 2004 (n = 80).

En *P. Aeruginosa*, al igual que con *Acinetobacter spp.*, las cepas con resistencia a imipenem se aislaron fundamentalmente de infecciones del tracto respiratorio inferior (64% y 63% respectivamente).

Si a esta situación con los bacilos gramnegativos se suma lo que ocurre con las bacterias grampositivas, surgimiento de enterococos resistentes a vancomicina y la hiperendemia de estafilococos resistentes a meticilina, las opciones terapéuticas se reducen a antiguos antibióticos con elevada toxicidad, como polimixina B, colistina, cloranfenicol y otros como minociclina, que al igual que el cloranfenicol tienen actividad bacteriostática.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

BIBLIOGRAFÍA

1. Famiglietti A, Rodríguez CH, Juárez J y col. Enterobacterias resistentes a carbapenémicos. Presentado en Actas VIII Congreso Argentino de Microbiología Buenos Aires 6-9 Sept.1998, p.140.
2. Knothe H, Shah P, Kremery V y col. Transferable resistance to cefotaxime, ceftazidime, cefamandole and cefturoxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 1983; 11:315-7.
3. Winokur PL, Canton R, Casellas JM y col. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum β -Lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific Region. *Clin Infect Dis* 2001; 32(Suppl. 2):94-103.
4. Jacoby GA. Extended-Spectrum β -lactamases and other enzymes providing resistance to oxyimino β -lactams. *Infect Dis North Am* 1997; 11:875-87.
5. Galas MF, Rapoport MJ, Pasteran FG y col. High distribution of CTX-M-2 betalactamase among *Klebsiella spp.* isolates in an Argentinean extended- spectrum betalactamase (ESBLA) surveillance program. En: 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents Chemotherapy (ICAAC), San Francisco, California, USA, September 26-29, 1999, Abstract 1474 p.165.
6. Paterson DL, Ko W, Gottberg A y col. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended- spectrum β -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001; 39:2206-12.
7. Brown S, Bantar C, Young HK y col. *Acinetobacter baumannii* treatment by plasmid-mediated carbapenemase ARI-2. *Lancet* 1998; 351:186- 187.
8. Gómez N, Rapoport M, López Moral L y col. Caracterización de la resistencia antibiótica en aislamientos clínicos de *Acinetobacter spp.* En Reunión Científica Microbiología Clínica 2003. Buenos Aires 2003 Pág 24 resumen 14.
9. Quin JP. Clinical problems posed by multiresistant nonfermenting Gram- Negative pathogens. *Clin Infect Dis* 1998; 27(Suppl 1):S117-24.
10. Reis A O, Luz Dam, Tognim M y col. (2003) Polymyxin resistant *Acinetobacter spp.* isolates: what is next? *Emerg. Infect. Dis.* 2003, 9:50- 51.
11. Rodríguez CH, Pautaso J, Bombicino K y col. Sensibilidad a colistina: evaluación de los puntos de corte disponibles en el

Colección Trabajos Distinguidos, Serie Infectología, Volumen 8 , Número 4
antibiograma por difusión. Revista Argentina de Microbiología, 2004 vol. 36(4):125-129.

12. Bantar C, Famiglietti A, Radice M y col. Análisis de 2 cortes de prevalencia del año 2001. Boletín informativo N°158. Asociación Argentina de Microbiología 2003 Enero-Febrero.
13. Pace J, Rossi A, Mollerach M et al. Resistance mechanisms associated to imipenem-resistance *Pseudomonas aeruginosa* in Argentina. En: 3rd International Conference of the Hospital Infection Society London, United Kingdom, September 4-8, 1994. p.80.
14. Pagniez G, Rodríguez O, Rodríguez CH. Detección de metalo betalactamasa en *Pseudomonas aeruginosa* En: XVII Congreso Latinoamericano de Microbiología, Buenos Aires 2004 Resumen 20.

Trabajos Distinguidos, Serie Infectología, integra el Programa SIIC de Educación Médica
Continuada