

**Correspondencia**

Beatriz Weyland

Domicilio Postal: Córdoba 2351 - Hospital de Clínicas "José de San Martín" Departamento de Bioquímica Clínica. C.A.B.A

Correo electrónico: weylands@yahoo.com.ar

Teléfono: 5950-8691/8692/8696

Recibido: 18.01.2011

Aceptado: 12.07.2011

# Evaluación de la actividad de diferentes antimicrobianos frente a *Streptococcus pneumoniae* provenientes de pacientes adultos con neumonía adquirida en la comunidad

**Autores:** Beatriz Weyland<sup>1</sup>, Mirta Losada<sup>1</sup>, Marta Mollerach<sup>2</sup>, Laura Bonofiglio<sup>2</sup>, Carmen De Mier<sup>1</sup>, Susana García<sup>1</sup>, Carlos Vay<sup>1</sup>, Carlos H Rodríguez<sup>1</sup>, Ángela Famiglietti<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Bacteriología Clínica. Departamento de Bioquímica Clínica. Hospital de Clínicas "José de San Martín". Facultad de Farmacia y Bioquímica e INFIBIOC. <sup>2</sup> Cátedra de Microbiología. Departamento de Microbiología, Biotecnología e Inmunología. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires.

## Resumen

*Streptococcus pneumoniae* es el principal agente etiológico bacteriano de infecciones del tracto respiratorio y en los últimos años hemos asistido a la emergencia de aislamientos con múltiples resistencias. Durante los años 2008 y 2009 se estudiaron 59 aislamientos de *S. pneumoniae* provenientes de hemocultivos y materiales respiratorios, de pacientes con neumonía, a los cuales se les determinó la susceptibilidad a diferentes antimicrobianos. No se observó resistencia a penicilina por vía parenteral (endovenosa), amoxicilina, ceftriaxona ni carbapenemes. La resistencia a cefuroxima oral y parenteral fue 3.4% y 5.1% respectivamente. El 15.2% de los aislamientos presentó sensibilidad intermedia a la penicilina por vía oral con CIM entre 0.125 y 1 µg/ml. Sólo 1/59 aislamientos fue resistente a levofloxacina (CIM= 8 µg/ml) y sensible a gatifloxacina (CIM= 0,5 µg/ml). La resistencia a eritromicina fue 20.3% y el fenotipo predominante fue el M (eflujo) confirmado por la presencia del gen *mef*. La resistencia a tetraciclina fue 6.8% y no se observó resistencia a tigeciclina (CIM<sub>90</sub>= 0.5 µg/ml). Todos los aislamientos fueron sensibles a vancomicina, linezolid y rifampicina, mientras que el 21.4% presentó resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol. En conclusión, penicilina parenteral (intravenosa) y amoxicilina, independientemente de la vía de administración, continúan siendo los antimicrobianos β-lactámicos más adecuados para el tratamiento empírico de las neumonías, mientras que los macrólidos deberían utilizarse con precaución por el alto porcentaje de resistencia. Aunque la resistencia a levofloxacina continúa baja, consideramos que deberían utilizarse en situaciones que lo ameriten y en las dosis adecuadas para prevenir la selección de mutantes resistentes.

**Palabras clave:** *Streptococcus pneumoniae*, NAC, antimicrobianos

## Abstract

### Evaluation of different antimicrobial activity against *Streptococcus pneumoniae* from adults with community-acquired pneumonia

*Streptococcus pneumoniae* is the main etiologic bacterial agent of respiratory tract infections and in recent years emergence of isolates with multiple resistance has been observed. During the years 2008 and 2009 we studied 59 *S. pneumoniae* strains isolated from blood cultures and respiratory materials from patients with pneumonia and tested their susceptibility to different antimicrobials. There was no resistance to parenteral penicillin (intravenous), amoxicillin, ceftriaxone and carbapenems. To oral and parenteral cefuroxime the resistance was 3.4% and 5.1% respectively; 15.2% of the isolates showed intermediate susceptibility to oral penicillin with MICs between 0.125 and 1 µg/ml. Only 1/59 isolates

was resistant to levofloxacin (MIC = 8 µg/ml) but it was susceptible to gatifloxacin (MIC = 0.5 µg/ml). Erythromycin resistance was 20.3% and the predominant phenotype was M (efflux) confirmed by the presence of the *mef* gene. Tetracycline resistance was 6.8% and there was no resistance to tigecycline (CIM90 = 0.5 µg/ml). All isolates were susceptible to vancomycin, linezolid and rifampicin. The resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole was 21.4%. In conclusion, parenteral (intravenous) penicillin and amoxicillin, independently of the way of administration, remain the antimicrobial β-lactams most suitable for the empirical treatment of pneumonia, while macrolides should be used with caution because of the high proportion of resistance. Although levofloxacin resistance remains low, we consider it should only be used in special situations and in adequate doses in order to prevent the selection of resistant mutants.

**Key words:** *Streptococcus pneumoniae*, NAC, antimicrobials

## Introducción

*Streptococcus pneumoniae* es una bacteria Gram positiva que causa infecciones menores como otitis media aguda y sinusitis, o invasivas como neumonía, meningitis, septicemia, fiebre sin foco y más raramente artritis, peritonitis y celulitis<sup>1</sup>. Afecta los extremos de la vida (niños y ancianos) y sin lugar a dudas es el principal agente etiológico de la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) seguido por *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* y los virus respiratorios<sup>2-7</sup>.

En Argentina es la 6<sup>a</sup> causa de muerte en general y la 5<sup>a</sup> causa en mayores de 60 años<sup>8</sup>.

La resistencia a los antimicrobianos en *S. pneumoniae* ha aumentado dramáticamente durante las últimas tres décadas<sup>9</sup>. Los primeros aislamientos con resistencia a penicilina se hallaron en Boston en 1965<sup>10</sup> y posteriormente en Papua Nueva Guinea en el año 1967<sup>11</sup>. Más tarde se encontraron cepas resistentes en Sudáfrica y España y posteriormente se extendieron por todo el mundo<sup>12, 13</sup>.

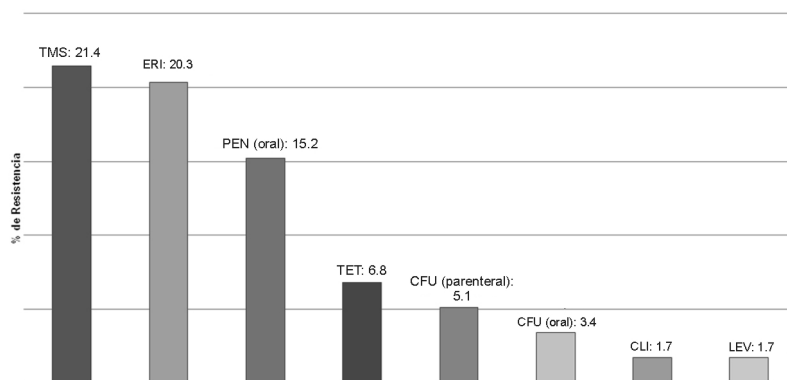
Este microorganismo expresa la resistencia a la penicilina debido a alteraciones en las proteínas ligadoras de penicilina (PBPs) que modifican la afinidad para unirse a los antimicrobianos β-lactámicos. Alteraciones en la PBP 2b, se relaciona con resistencia a penicilina y en las PBP 1a y PBP 2X con resistencia incrementada a las cefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona y cefuroxima)<sup>14</sup>. Finalmente la resistencia se extendió a otros β-lactámicos como imipenem. La presión selectiva que ejercen los antibióticos en el nicho ecológico de *S. pneumoniae* (la cavidad oral), in-

dujeron modificaciones en su estructura genética, a través de la adquisición de genes en mosaico provenientes de *S. mitis*<sup>15</sup>.

Además de la resistencia a β-lactámicos adquirió resistencia a macrólidos, tetraciclinas, cotrimoxazol y fluoroquinolonas. Estas múltiples resistencias emergentes condicionan el tratamiento en la NAC<sup>16, 17</sup>, motivo por el cual nuestro objetivo fue evaluar la actividad de nuevos y viejos antimicrobianos frente a *S. pneumoniae* proveniente de pacientes adultos con diagnóstico de NAC y caracterizar la resistencia a macrólidos.

## Materiales y metodos

Desde enero de 2008 a diciembre de 2009 se estudiaron 62 aislamientos de *S. pneumoniae* provenientes de pacientes adultos atendidos en el Hospital de Clínicas "José de San Martín", UBA, 59 con diagnóstico de NAC. Las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos se realizaron determinando la concentración inhibitoria mínima (CIM) por dilución siguiendo las recomendaciones del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) del año 2009<sup>18</sup>. Los antimicrobianos estudiados fueron los siguientes: penicilina (PEN), amoxicilina (AMX), ceftriaxona (CRO), cefuroxima (CFU), imipenem (IMI), meropenem (MER), doripenem (DOR), tetraciclina (TET), tigeciclina (TIG), eritromicina (ERI), clindamicina (CLI), levofloxacina (LEV), vancomicina (VAN), rifampicina (RIF), linezolid (LZD) y trimetoprima-sulfametoxazol (TMS). Durante el año 2008 se ensayó gatifloxacina (GAT) y en 2009 moxifloxacina (MOX). Los puntos de corte utilizados para la categorización de sensible, intermedio



**Gráfico 1.** Porcentajes de resistencia a antimicrobianos ensayados en los aislamientos de *S. pneumoniae* provenientes de pacientes con NAC. TMS: trimetoprima-sulfametoxazol, ERI: eritromicina, PEN (Vía oral): penicilina, TET: tetraciclina, CFU (oral y parenteral): cefuroxima, CLI: clindamicina, LEV: levofloxacina

y resistente en antibióticos  $\beta$ -lactámicos fueron los correspondientes a Infecciones no meningéas indicados en la tabla 1.

El fenotipo de resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptogramina B ( $MLS_B$ ) se determinó por la prueba de difusión utilizando discos de ERI (15  $\mu$ g) y CLI (2  $\mu$ g) enfrentados a una distancia de 12 mm de borde a borde. Esta metodología permite diferenciar la resistencia  $MLS_B$  inducible y constitutiva del mecanismo de eflujo (M).

Se consideró fenotipo  $MLS_B$  constitutivo ( $cMLS_B$ ) cuando se observó resistencia a ERI y CLI simultáneamente, en tanto que el inducible ( $iMLS_B$ ) cuando fue sólo sensible a CLI con achatamiento de su halo de inhibición. Se consideró fenotipo M cuando fue resistente a ERI y sensible a CLI sin achatamiento del halo de CLI.

La resistencia o sensibilidad a ERI es extrapolable a otros macrólidos (roxitromicina, diritromicina, claritromicina) y azalidos (azitromicina).

Los genes de resistencia *ermB* y *mef* fueron detectados por PCR y la secuencia de los primeros empleados fueron las siguientes: *ermB1*: 5'-GAAAAGGTACTCAACCCAAATA-3', *ermB2*: 5'-AGTAACGGTACTTAAAATTGTTTA-3', *mef1*: 5'-ATGGAAAAATACAACAATTGGAA-3' y *mef2*: 5'-TTATTTTAAATCTAATTTTCTAA-3'<sup>19</sup>.

## Resultados

Durante el período 2008 - 2009 se estudiaron 59 aislamientos de *S. pneumoniae*, de pacientes con NAC. Los especímenes clínicos fueron los siguientes:

**Tabla 1.** Puntos de corte para *S. pneumoniae* en antibióticos  $\beta$ -lactámicos correspondientes a Infecciones no meningéas (CLSI, 2009)

Antimicrobianos	CIM ( $\mu$ g/ml)		
	Sensible	Intermedio	Resistente
Penicilina vía oral	$\leq 0.06$	0.125 - 1	$\geq 2$
Penicilina vía parenteral	$\leq 2$	4	$\geq 8$
Amoxicilina	$\leq 2$	4	$\geq 8$
Cefotaxima/Ceftriaxona	$\leq 1$	2	$\geq 4$
Cefuroxima vía oral	$\leq 1$	2	$\geq 4$
Cefuroxima vía parenteral	$\leq 0.5$	1	$\geq 2$
Imipenem	$\leq 0.125$	0.25	$\geq 1$
Meropenem	$\leq 0.25$	0.5	$\geq 1$
Doripenem	$\leq 1$	2	$\geq 4$

tes: 30 (51%) sangre; 29 (49%) materiales respiratorios (19 esputos, 4 lavados broncoalveolares, 5 aspirados traqueales y 1 líquido pleural).

Los porcentajes de resistencia a los diferentes antimicrobianos ensayados se muestran en el Gráfico 1 y la distribución de la CIM en la Tabla 2.

No se observó resistencia a PEN por vía endovenosa, AMX, CRO ni a los carbapenemes ensayados. La  $CIM_{90}$  fue menor a 0.125  $\mu$ g/ml para cada uno de estos  $\beta$ -lactámicos. El 15.2% de los aislamientos presentó sensibilidad intermedia a penicilina por vía oral con CIM entre 0.125 y 1  $\mu$ g/ml y la resistencia a CFU oral y parenteral fue 3.4% y 5,1% respectivamente.

La resistencia a TET fue 6.8%, la  $CIM_{90}$  0.063  $\mu$ g/ml y no se acompañó de resistencia a TIG. Los

Tabla 2.- Distribucion de CIM para los antimicrobianos en los aislamientos de *S. pneumoniae* provenientes de pacientes con NAC

Antimicrobiano	CIM ( $\mu\text{g/ml}$ )											
	<0.008 (n)	0.016 (n)	0.032 (n)	0.063 (n)	0.125 (n)	0.25 (n)	0.5 (n)	1 (n)	2 (n)	4 (n)	8 (n)	16 (n)
PEN (n:59)	34	7	1	8	4	3	1	1	0			
AMX (n:59)	37	1	6	7	4	1	3	0	0			
CRO (n:59)	38	2	5	5	7	1	1	0	0			
CFU (n:59)	38	0	3	4	4	4	3	1	2			
IMI (n:59)	43	5	4	6	1	0						
MER (n:59)	46	3	2	7	0	1						
DOR (n:59)	49	0	2	6	2	0						
TET (n:59)				54	1	0	0	0	0	2	1	1
MIN (n:59)				52	2	2	1	0	0	0	0	0
DOX (n:59)				54	0	0	0	3	0	0	0	0
TIG (n:59)				0	35	8	16	0	0	0	0	0
ERI (n:59)	0	0	0	44	1	2	0	5	2	5	0	0
CLI (n:59)	3	16	13	14	11	0	1	0	0	0	0	1
VAN (n:59)		0	0	16	15	28	0	0	0			
LZD (n:59)		0	0	0	0	1	1	32	25			
RIF (n:59)		58	1	0	0	0	0	0	0			
LEV (n:59)				1	3	16	17	14	7	0	1	
MOX (n:33)				21	8	4	0	0	0	0	0	
GAT (n:26)				25	0	0	1	0	0	0	0	

PEN: penicilina; AMX: amoxicilina; CRO: ceftriaxona; CFU: cefuroxima; IMI: imipenem; MER: meropenem; DOR: doripenem; TET: tetraciclina; MIN: minociclina; DOX: doxicilina; TIG: tigeciclina; ERI: eritromicina; CLI: clindamicina; VAN: vancomicina; LZD: linezolid; RIF: rifampicina; LEV: levofloxacina; MOX: moxifloxacina; GAT: gatifloxacina. n: número de aislamientos.

valores de CIM<sub>50</sub> y CIM<sub>90</sub> para TIG fueron 0.125 y 0,5  $\mu\text{g/ml}$  respectivamente.

Para ERI y CLI las CIM<sub>90</sub> fueron 1 y 0.125  $\mu\text{g/ml}$  respectivamente. La resistencia a ERI fue 20,3% y el fenotipo predominante fue el M (83%) confirmado por la presencia del gen *mef*. El 17% restante fue MLS<sub>B</sub> (uno constitutivo y otro inducible) y presentó el gen *ermB*,

Sólo 1 aislamiento presentó resistencia a LEV con CIM de 8  $\mu\text{g/ml}$  y para GAT de 0.5  $\mu\text{g/ml}$ . Todos los aislamientos ensayados resultaron sensibles a MOX. Todos los aislamientos fueron sensibles a VAN, LZD y RIF con CIM<sub>90</sub> de 0.25; 2 y 0.016  $\mu\text{g/ml}$  respectivamente. Se observó 21.4% de resistencia a TMS con CIM<sub>50</sub> y CIM<sub>90</sub> de 0.5 y 4  $\mu\text{g/ml}$  respectivamente.

## Discusión

La NAC es una causa frecuente de morbimortalidad a nivel mundial que afecta los extremos de la vida y se estima que tiene una incidencia anual entre 1 y 12%. La mortalidad de los pacientes con NAC es baja (1-5%), pero cuando requieren internación aumenta notablemente<sup>20, 21</sup>.

*S. pneumoniae* es la principal causa de NAC en adultos<sup>4, 5, 22</sup> y en niños<sup>23</sup> y habitualmente el

tratamiento empírico está dirigido, entre otros, a este microorganismo. Es importante conocer los patrones de resistencia locales<sup>4, 24, 25</sup> ya que es bien conocido que el tratamiento antimicrobiano inicial adecuado disminuye la mortalidad<sup>6, 17, 26</sup>.

En este trabajo el 15.2% de los aislamientos fueron resistentes a PEN por vía oral con valores de CIM entre 0.125 y 1  $\mu\text{g/ml}$ , mientras que ningún aislamiento fue resistente a la PEN por vía parenteral (intravenosa). Los puntos de corte para PEN parenteral son más altos (sensible CIM  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$ ) que los de la vía oral (sensible CIM  $\leq 0.063$   $\mu\text{g/ml}$ ) porque a través de la vía intravenosa se alcanzan concentraciones mayores a 2  $\mu\text{g/ml}$  en el parénquima pulmonar que permiten eliminar aquellos *S. pneumoniae* con CIM entre 0.125 a 2  $\mu\text{g/ml}$  y no así si la PEN se administra por vía oral. Teniendo en cuenta que la eficacia clínica de PEN se relaciona con el tiempo en que la concentración en el sitio de infección supere la CIM, por lo menos durante la mitad del intervalo entre dosis, es que el CLSI modifica los puntos de corte para PEN, a partir del año 2008, según la vía de administración utilizada y si se trata de una infección meníngea o no meníngea.

Otros autores como Benouda y col. obtuvieron valores de resistencia a PEN superiores, 47%

(CIM  $\geq 0.063$   $\mu\text{g/ml}$ )<sup>27</sup>; Ruvinsky y col 33.2% (CIM  $\geq 0.125$   $\mu\text{g/ml}$ , CLSI 2007) en población pediátrica<sup>23</sup>; mientras que Imöhl y col muestran valores inferiores, 1.4%<sup>28</sup> (puntos de corte CLSI 2009); en India Chawla y col encontraron 4% de los aislamientos con CIM  $\geq 2$   $\mu\text{g/ml}$  y 10% con CIM entre 0.12–1  $\mu\text{g/ml}$ <sup>29</sup> y para Darabi y col. en USA fue del 14.3% (CIM  $\geq 2$   $\mu\text{g/ml}$ ) y 27.8% (CIM entre 0.12–1  $\mu\text{g/ml}$ )<sup>30</sup>.

En un estudio de NAC en Argentina en adultos durante los años 1997 y 1998, la resistencia a PEN fue 28% (19% con CIM entre 0.125 y 1  $\mu\text{g/ml}$  y 9% con MIC  $\geq 2$   $\mu\text{g/ml}$ )<sup>20</sup>.

Según Agudelo y col la resistencia a PEN en niños fue mayor (22.1% con resistencia intermedia y 15.7% con resistencia alta). Las resistencias a PEN suelen ser mayor en pacientes pediátricos que en adultos<sup>31</sup>.

Según Vila-Corcole, a pesar de que la resistencia a penicilina se mantiene elevada en España, 18.2%, no resulta en un incremento de mortalidad en pacientes con neumonía neumocócica<sup>32</sup>.

En nuestro estudio no se evidenció resistencia a PEN por vía intravenosa, AMX ni CRO, mientras que sí a CFU lo que demuestra menor actividad de esta cefalosporina con respecto a CRO. De los aislamientos resistentes a PEN por vía oral el 33.3% fue resistente a CFU lo que avala la no utilización de este antimicrobiano en aislamientos con CIM a PEN  $\geq 0.125$   $\mu\text{g/ml}$ . Las cefalosporinas de segunda generación sólo serían apropiadas en áreas donde la resistencia a PEN vía oral es ocasional y no se cuenta con amoxicilina<sup>33</sup>.

La resistencia a ERI en el Hospital de Clínicas en pacientes con NAC, fue aumentando gradualmente a partir del nuevo milenio, 14% en 2003-2004, 16% en 2005-2006 y 20.3% en el período 2008-2009, observándose un aumento brusco de la misma con respecto a la década del 90 que fue 9%<sup>34</sup>.

En otros países como Bélgica la resistencia a ERI alcanzó el valor más elevado en 2001, 36.7%<sup>26</sup>; con datos similares en España<sup>32</sup>. En Alemania, Austria e India fue alrededor del 15% durante los años 2007 y 2008<sup>29, 35, 36</sup>.

En un estudio realizado en niños latinoamericanos durante el período 2000-2005, la mayor resistencia a ERI se documentó en México y en Venezuela con 38.2% y 32.9% respectivamente, en tanto que en Argentina fue 10.6%<sup>31</sup>. Bonfiglio y col encontraron que los aislamientos resistentes a ERI, en pacientes pediátricos, correspondieron

al serotipo 6B y se asoció con cepas no sensibles a PEN y resistentes a TET<sup>37</sup>.

Otro estudio realizado entre 1993 y 2001 por Corso y col, también en niños de Argentina, documentaron que el 58% de los aislamientos resistentes a ERI portaban el gen *mefA/E*, 34% el *ermB* y el 6% la combinación de genes *mef* y *ermB*. Los clones internacionales England 14-9, Poland 6B-20 y Spain 9V-3 representaron el 78% del total de aislamientos resistentes y fueron los responsables de la emergencia de la resistencia a macrólidos entre los neumococos que afectaron a la población pediátrica<sup>38</sup>.

En nuestro estudio, el mecanismo predominante fue el eflujo, mediado por el gen *mef* (83%), mientras que en Europa, Sudáfrica y Asia el mecanismo ribosomal con la presencia del gen *ermB* se encontró en el 70% de los aislamientos<sup>19, 39, 40</sup>. En contraste, el eflujo fue hallado entre el 61 y el 85% de la resistencia a macrólidos en USA, Finlandia y Alemania<sup>41</sup>. En USA la resistencia mediada por el gen *mef* decayó casi un 50% y los aislamientos con alto nivel de resistencia a ERI, debido a la presencia de ambos genes [*erm(B)* + *mef(A)*] aumentó a 25%<sup>42</sup>. En nuestro estudio no se encontraron asociaciones de genes, mientras que Bonfiglio y col en 17 *S. pneumoniae* resistentes a ERI hallaron 1 aislamiento que portaba ambos genes de resistencia<sup>34</sup>.

La resistencia a TET encontrada en nuestro estudio fue 6.8% e inferior a la observada en Austria, India y Kuwait, 11.0%, 24% y 41.3% respectivamente<sup>29, 36, 43</sup>. En nuestros aislamientos, las cepas resistentes a TET (CIM entre 4 y 16  $\mu\text{g/ml}$ ) presentaron un ligero aumento de la CIM a DOX y MIN (CIM= 1 $\mu\text{g/ml}$ ) con respecto a la CIM poblacional (CIM= 0.063  $\mu\text{g/ml}$ ), pero no podemos definir si se consideran resistentes ya que aún no contamos con puntos de corte para estas tetraciclinas. La resistencia a tetraciclinas se codifica en el gen *tet(M)* ubicado en transposones conjugativos cromosómicos, que habitualmente contienen el gen *ermB* responsable de la resistencia MLS<sub>B</sub> de ERI. Por este motivo, cuando la resistencia a ERI se debe a este mecanismo, se observa resistencia simultánea a TET y ERI<sup>44, 45</sup>. Tigeciclina es una glicilglicina de espectro extendido que muestra buena actividad *in vitro* frente la mayoría de los patógenos asociados a la NAC y en este estudio todos los aislamientos de *S. pneumoniae* fueron sensibles a TIG, incluso



aquellos resistentes a TET<sup>46,47</sup>. La CIM de TIG osciló entre 0.125 y 0.5  $\mu\text{g/ml}$ , valores similares fueron publicados por otros autores<sup>30, 48, 49, 50, 51</sup>.

En nuestro trabajo se encontró 1 solo aislamiento resistente a LEV (1.7% de resistencia) semejante a lo publicado por Orr y col (1.6%)<sup>52</sup>, mientras que en otros países como en España fue superior, 7.4%<sup>32</sup>. La CIM del aislamiento resistente a LEV fue 8  $\mu\text{g/ml}$  y presentó una CIM a GAT de 0.5  $\mu\text{g/ml}$ , valor alejado de la CIM poblacional (0,063  $\mu\text{g/ml}$ ), pero sensible a esta fluoroquinolona.

En un número considerable de aislamientos (21/59) que presentaron CIM a LEV entre 1 y 2  $\mu\text{g/ml}$ , con CIM a MOX entre 0.125 y 0.25  $\mu\text{g/ml}$ , también desplazada con respecto a la CIM poblacional (0.063  $\mu\text{g/ml}$ ) sería necesario realizarles estudios moleculares en la región QRDR para conocer si ya existen mutaciones que indicarían alteraciones en la Topoisomerasa IV y/o en la DNA gyrase, como resultado de alteraciones en los genes parC o gyrA respectivamente, que aumentaría la CIM de LEV y MOX<sup>53, 54</sup>.

Moxifloxacina, presenta potenciales ventajas frente a otras terapias y fue reconocida su utilización como terapia inicial en las NAC. La actividad de Moxifloxacina es superior a LEV frente a *S. pneumoniae* y tienen la ventaja de reducir la selección de mutantes resistentes logrando la erradicación bacteriana<sup>55, 56</sup>, pero su empleo pueden generar la aparición de infecciones por *S. aureus* y bacilos gram-negativos resistentes<sup>6, 57</sup>.

Si bien LEV cubre los aislamientos de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina y macrólidos, esta droga presenta mayor riesgo de desarrollar subsecuente resistencia y pérdida de respuesta clínica cuando se utiliza en dosis subóptimas en pacientes con NAC<sup>58, 59</sup>.

La eficacia clínica de las fluoroquinolonas se correlaciona con la concentración máxima que alcanza en el sitio de infección, y en líneas generales una mayor dosis implicaría una mayor actividad. No obstante, no solo depende de la concentración que alcanza en el pico, sino también del tiempo durante el cual esta concentración supera a la CIM, lo que dependerá de la vida media del fármaco. Es por esto que un parámetro más adecuado para evaluar la eficacia clínica es la relación del área bajo la curva en 24 horas (ABC)/CIM. Esta relación en pacientes inmunocompetentes o con enfermedades leves, debe oscilar entre >25 y

100, mientras que para infecciones severas o en pacientes inmunocomprometidos debe ser >100 para lograr el éxito terapéutico.

Por otra parte para prevenir la selección de mutantes resistentes se deberá conseguir una concentración del fármaco al menos 8 veces por encima de la CIM durante 4 a 6 horas para lograr eliminar los potenciales mutantes con CIM más elevada.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, en las infecciones neumocócicas que requieran tratamiento con fluoroquinolonas, según la guía IDSA/ATS 2007<sup>60</sup>, se recomienda utilizar LEV en alta dosis: 750 mg cada 24 hs; mientras que para MOX 400 mg cada 24 hs por presentar una CIM inferior para *S. pneumoniae* y una vida media más prolongada que LEV<sup>61</sup>.

En relación al TMS, la resistencia disminuyó de 40% en la década del 90, a 21.4% en 2008-2009, porcentaje menor que los encontrados en otras publicaciones<sup>29, 31, 43</sup>. Sin embargo fue superior a la registrada en Austria (9.2%)<sup>36</sup>.

En conclusión, Los  $\beta$ -lactámicos como penicilina por vía parenteral o amoxicilina independientemente de la vía de administración, continúan siendo los antibióticos más adecuados para el tratamiento empírico de las neumonías, mientras que los macrólidos deberían utilizarse con precaución por el alto porcentaje de resistencia hallado. Aunque la resistencia a levofloxacina continúa baja, consideramos que deberían utilizarse en situaciones que lo ameriten y en las dosis adecuadas para prevenir la selección de mutantes resistentes.

**Agradecimientos:** Este trabajo fue financiado a través del Proyecto UBACYT B 108 de la Universidad de Buenos Aires.

## Bibliografía

1. Ruvinsky RO. *Streptococcus pneumoniae*: Epidemiología y resistencia antimicrobianos de las enfermedades invasoras en Latinoamérica Rev Chil Infect 2001; 18 (Supl. 1): 10-14.
2. Chong CP, Street PR. Pneumonia in the elderly: a review of the epidemiology, pathogenesis, microbiology, and clinical features. South Med J. 2008; 101: 1141-5.
3. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T, Raga-Luria X, Gomez-Bertomeu F; EPIVAC Study Group. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. Respir Med. 2009; 103: 309-16.
4. Strålin K, Olcén P, Törnqvist E, Holmberg H. Definite, probable, and possible bacterial aetiologies of community-acquired pneumonia at different CRB-65 scores. Scand J Infect Dis. 2010; 42: 426-34.

5. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, Giske CG, Hedlund J. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis*. 2010; 50: 202-9.
6. Monteverde A, Feldman C. Fluoroquinolonas respiratorias como antibiótico de primera línea en neumonía adquirida en la comunidad, posición en contra. *Rev Argent Med Resp*. Marzo 2008; 1: 28-31.
7. Jones RN, Jacobs MR, Sader HS. Evolving trends in *Streptococcus pneumoniae* resistance: implications for therapy of community-acquired bacterial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 36:197-204.
8. Luna CM, Calmaggi A, Caberloto O et al. y grupo argentino de estudio de la NAC. Neumonía Adquirida en la Comunidad. Guía práctica elaborada por un Comité de Intersociedades. ARTICULO ESPECIAL Medicina (Buenos Aires) 2003; 63: 319-43.
9. File TM Jr, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med*. 2010; 122:130-41.
10. Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an overview. *Clin Infect Dis*. 1992; 15:77-83.
11. Hansman D, Bullen MM. A resistant pneumococcus. *Lancet* 1967; 2: 264-5.
12. Casal J. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution of penicillin-resistant strains in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 22: 222-5.
13. Applebaum PC. World-wide development of antibiotic resistance in pneumococci. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6: 367-77.
14. Reinert RR. The antimicrobial resistance profile of *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15 Suppl 3: 7-11.
15. Dowson CG, Coffey TJ, Kell C, Whiley RA. Evolution of penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*; the role of *Streptococcus mitis* in the formation of a low affinity PBP2B in *S. pneumoniae*. *Mol Microbiol* 1993; 9: 635-43.
16. Lynch JP 3rd, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. *Curr Opin Pulm Med*. 2010; 16: 217-25. Review
17. Klugman KP. Clinical impact of antibiotic resistance in respiratory tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 29 Suppl 1: S6-1.
18. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards form Antimicrobial Susceptibility Testind; Nineteenth Informational Supplement- M100-S19. Vol. 29 N° 3; 2009.
19. Sutcliffe, J, Thorsten G., Tait-Kamradt A. and Wondrack L. 1996. Detection of erythromycin-Resistant Determinants by PCR *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 40: 2562-6.
20. Luna CM, Famiglietti A, Absi R, et al. Community acquired pneumonia. Etiology, epidemiology and outcome at a teaching hospital in Argentina. *Chest* 2000; 118: 1344-54.
21. Caberloto OJ, Cadario ME, Garay JE, Copacastro CA, Cabot A, Savy VL. Neumonía adquirida en la comunidad en dos poblaciones hospitalarias. *Medicina (Buenos Aires)* 2003; 63.
22. Diaz A, Fuentes G, Couble B et al. Etiología de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos hospitalizados en Santiago, Chile: implicancias para las guías clínicas *Rev Chil Enf Respir* 2005; 21: 23-32.
23. Ruvinsky R, Regueira M, Fossati M et al. Surveillance of invasive in *Streptococcus pneumoniae* in Argentina 1994–2007: Changes in serotype distribution, serotype coverage of pneumococcal conjugate vaccines and antibiotic resistance. *J Pediatr Infect Dis* 2010; 5: 263-9.
24. File TM The science of selecting antimicrobials for community-acquired pneumonia (CAP). *J Manag Care Pharm*. 2009; 15 (2 Suppl): S5-11.
25. Bantar C, Curcio D, Jasovich A et al. Neumonía aguda adquirida en la comunidad en adultos: actualización de los lineamientos para el tratamiento antimicrobiano inicial basado en la evidencia local del Grupo de Trabajo de Sudamérica (ConsenSur II) *Rev. chil. infectol* 2010; 27(supl. 1): 9-38.
26. Van Eldere J, Mera RM, Miller LA, Poupard JA, Amrine-Madsen H. Risk Factors for Development of Multiple-Class Resistance to *Streptococcus pneumoniae* Strains in Belgium over a 10-Year Period: Antimicrobial Consumption, Population Density, and Geographic Location *Antimicrob Agents Chemother*, 2007; 51: 3491-7.
27. Benouda A, Ben Redjeb S, Hammami A, Sibille S, Tazir M, Ramdani-Bouguessa N. Antimicrobial resistance of respiratory pathogens in North African countries. *J Chemother*. 2009; 21: 627-32.
28. Imöhl M, Reinert RR, van der Linden M. Serotype-specific penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Germany from 1992 to 2008. *Int J Med Microbiol* 2010; 300: 324-30.
29. Chawla K, Gurung B, Mukhopadhyay C, Bairy I. Reporting Emerging Resistance of *Streptococcus pneumoniae* from India. *J Glob Infect Dis* 2010; 2: 10-4.
30. Darabi A, Hocquet D, Dowzicky MJ. Antimicrobial activity against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* collected globally between 2004 and 2008 as part of the Tigecycline. Evaluation and Surveillance Trial. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 67: 78-86.
31. Agudelo CI, Castañeda E, Corso A, et al. Resistencia a antibióticos no betalactámicos de aislamientos invasores de *Streptococcus pneumoniae* en niños latinoamericanos. SIREVA II, 2000–2005. *Rev Panam Salud Publica* 2009; 25: 305-13.
32. Vila-Corcoles A, Bejarano-Romero F, Salsench E, et al. Drug-resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates among Spanish middle aged and older adults with community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 36.
33. Wiener-Well Y, Raveh D, Schlesinger Y, Yinnon AM, Rudensky B. Cefuroxime for empiric treatment of community-acquired pneumococcal pneumonia: is there a generation gap? *Chemother* 2009; 55: 97-104.
34. Bonofiglio L, Ojeda MI, de Mier C et al. Phenotypic and genotypic characterization of macrolide resistant *Streptococcus pneumoniae* recovered from adult patients with community-acquired pneumonia in an argentinian teaching hospital. *International journal of antimicrobial agents* 2005; 25: 260-3.
35. Imöhl M, Reinert R, Mutscher C, Van Linden, M. Macrolide. Susceptibility and serotype specific macrolide resistance of invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Germany from 1992 to 2008. *BMC Microbiol* 2010; 10: 299. Disponible en: <http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/atemwegskrankheiten/article/442770/makrolid-bleibt-sinnvoll-leichter-pneumonie.html>. *Ärzte Zeitung*, 20.03.2007.
36. Hoenigl M, Fussi P, Feierl G, et al. Antimicrobial resistance

- of *Streptococcus pneumoniae* in Southeast Austria, 1997-2008. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36: 24-7.
37. Bonofiglio L, Regueira M, Pace J, Corso A, García E, Mollerach M. Dissemination of an Erythromycin-Resistant Penicillin-Nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* Poland6B-20 Clone in Argentina. *Microbial Drug Resist* 2011; 17: 75-81.
  38. Corso A, Faccone D, Galiá C, et al. Prevalence of *mef* and *ermB* genes in invasive pediatric erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates from Argentina. *Rev Argent Microbiol* 2009 41: 29-33.
  39. Kresken M, Henrichfreise B, Bagel S, Brauers J, Wiedemann B. High Prevalence of the *ermB* Gene among Erythromycin-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Isolates in Germany during the Winter of 2000-2001 and In Vitro Activity of Telithromycin. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48: 3193-5.
  40. Nielsen KL, Hammerum AM, Lambertsen LM, et al. Characterization and transfer studies of macrolide resistance genes in *Streptococcus pneumoniae* from Denmark. *Scand J Infect Dis*. 2010; 42 : 586-93.
  41. Joseph P, Lynch, George G, Zhanel, *Streptococcus pneumoniae*: Does Antimicrobial Resistance Matter? Macrolide Resistance. Disponible en: [http://www.medscape.com/viewarticle/705199\\_7](http://www.medscape.com/viewarticle/705199_7).
  42. Jenkins SG, Farrell DJ. Increase in pneumococcus macrolide resistance, United States. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1260-4.
  43. Johnny M, Babely M, Al-Obaid I, Al-Benwan K, Udo EE. Antimicrobial resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in a tertiary hospital in Kuwait, 1997-2007: Implications for empiric therapy. *J Infect Public Health* 2010; 3: 60-6.
  44. Seral C, Castillo F J, Rubio-Calvo M C, Garcia C, Gomez-Lus R. Asociación de los genes de resistencia a antibióticos MLS y a tetraciclina en *Streptococcus pneumoniae*. *Rev Esp Quimioter* 2001; 14: 55-62.
  45. Calatayud L, Ardanuy C, Tubau F et al. Serotype and genotype replacement among macrolide-resistant invasive Pneumococci in adults: mechanisms of resistance and association with different transposons. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 1310-6.
  46. McKeage K, Keating GM. Tigecycline: in community-acquired pneumonia. *Drugs*. 2008; 68: 2633-44.
  47. Tanaseanu C, Milutinovic S, Calistru PI et al. Efficacy and safety of tigecycline versus levofloxacin for community-acquired pneumonia. *MC Pulm Med*. 2009; 9: 44.
  48. Papaparaskevas J, Tzouveleakis LS, Tsakris A et al. In vitro activity of tigecycline against 2423 clinical isolates and comparison of the available interpretation breakpoints. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010; 66:187-94.
  49. Martínez E, Alquichire C, Pérez C, Prada G, Roza V, Larotta J. Actividad in vitro comparativa de la tigeciclina contra microorganismos causantes de infección en pacientes hospitalizados en Colombia: estudio de evaluación y vigilancia de tigeciclina, TEST. *Infect* 2007; 11: 50.
  50. Curcio DJ, Istúriz RE. Tigeciclina, la primera gliciliciclina. *Rev Panm Infectol* 2006; 8: 35-42.
  51. García P, Juliet C, Fernández A et al. Estudio multicéntrico de la vigilancia de la susceptibilidad in vitro a tigeciclina en Santiago de Chile. *Rev Chil Infect* 2009; 26: 220-6.
  52. Orr D, Wilkinson P, Moyce L, Martin S, George R, Pichon B. Incidence and epidemiology of levofloxacin resistance in *Streptococcus pneumoniae*: experience from a tertiary referral hospital in England. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 449-52.
  53. Patel SN, Melano R, McGeer A, Green K, Low DE. Characterization of the quinolone resistant determining regions in clinical isolates of pneumococci collected in Canada. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2010; 9: 3.
  54. Osawa M, Ito Y, Ishida T, Imai S, Ichiyama S, Mishima M. Kansai Community Acquired Pneumococcal Pneumonia Study Group. Molecular characterization of quinolone resistance-determining regions and their correlation with serotypes and genotypes among *Streptococcus pneumoniae* isolates in Japan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 245-8.
  55. Miravittles M, Anzueto A. Moxifloxacin: a respiratory fluoroquinolone. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 1755-72. Review
  56. Ferrara AM. A brief review of moxifloxacin in the treatment of elderly patients with community-acquired pneumonia (CAP). *Clin Interv Aging* 2007; 2: 179-87.
  57. Wispelwey B, Schafer KR. Fluoroquinolones in the management of community-acquired pneumonia in primary care. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010; 11: 1259-71.
  58. Fuller JD, Low DE. A review of *Streptococcus pneumoniae* infection treatment failures associated with fluoroquinolone resistance. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 118-21.
  59. Endimiani A, Brigante G, Bettaccini AA, Luzzaro F, Grossi P, Tonolo. Failure of levofloxacin treatment in community-acquired pneumococcal pneumonia. *BMC Infect Dis* 2005; 5: 106.
  60. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44: S27-72.
  61. Bello Dronda S y Vilá Justribó M. ¿Seguiremos teniendo antibióticos mañana? REVISIÓN *Arch Bronconeumol*. 2007; 43: 450-9.