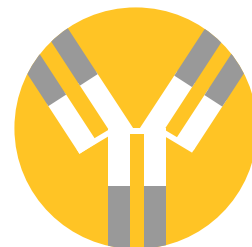




ESPECTRO DE RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS EN MUESTRAS DE PACIENTES CON INFECCIONES ORL RECIDIVANTES

Dra. María Rosa Arenas y Dr. Francisco M. Marco
Sección de Inmunoterapia Bacteriana. Departamento de Microbiología. INMUNAL, S.A.U.
Alcalá de Henares, Madrid.



INMUNAL

INSTITUTO DE INMUNOLOGÍA Y ALERGIA S.A.U.

ESPECTRO DE RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS EN MUESTRAS DE PACIENTES CON INFECCIONES ORL RECIDIVANTES

Dra. María Rosa Arenas y Dr. Francisco M. Marco

Sección de Inmunoterapia Bacteriana. Departamento de Microbiología. INMUNAL, S.A.U.
Alcalá de Henares, Madrid.

RESUMEN

El uso inapropiado de antibióticos durante las últimas décadas ha condicionado la aparición de numerosas resistencias en las bacterias, lo que compromete el éxito del tratamiento de las infecciones bacterianas. De hecho, es cada vez más frecuente la detección de cepas multirresistentes de bacterias difíciles de erradicar. En la actualidad las infecciones de vías respiratorias son el origen de una gran parte de las prescripciones de antibióticos, por lo que pueden constituir una importante fuente de resistencias. En este trabajo hemos analizado las resistencias a antimicrobianos en una muestra de 3596 exudados faringo-amigdalares, nasales y óticos, de pacientes con infecciones recidivantes de la vía respiratoria. Nuestros resultados muestran que en este tipo de muestras frecuentemente se aíslan bacterias integrantes de la flora habitual, pero si analizamos aquellas especies con mayor papel en la patología de vías aéreas superiores (*Streptococcus sp.*, *Staphylococcus sp.* y *Pseudomonas sp.* entre otras), encontramos que junto con las resistencias características de cada especie, se detectan frecuentemente no sólo resistencias a los antibióticos de primera elección, sino también a los antibióticos alternativos de nuevo uso y uso alternativo. El aumento progresivo de las resistencias a antibióticos en las bacterias que colonizan los tejidos de pacientes con infecciones de repetición reduce el espectro de antibióticos útiles en el tratamiento de este tipo de infecciones. Esto plantea la necesidad de usar terapias alternativas como la inmunoterapia, capaces de reducir el número de recidivas de estas infecciones y por tanto el uso de antibióticos y lo que es más importante, la erradicación de focos de transmisión de cepas bacterianas multirresistentes.

INTRODUCCIÓN

La terapéutica con antibióticos es un elemento clave en la lucha contra las enfermedades infecciosas. Sin embargo, su utilización excesiva en los últimos años, asociada a las mejoras socioeconómicas y del nivel de vida, ha supuesto una auténtica presión evolutiva para las bacterias, que han respondido con la adquisición de mecanismos de resistencia frente a numerosos antibióticos (1). La aparición de resistencias se ha convertido en un problema sanitario de primer orden, apareciendo cepas de bacterias con un amplio espectro de resistencias a antibióticos.

Las resistencias a antibióticos no son un problema restringido al ámbito hospitalario ni a las infecciones nosocomiales. El uso generalizado de antibióticos en medicina ambulatoria, ha conducido a la aparición de

gran número de bacterias resistentes en la población general, incluso entre las especies comensales, que colonizan a personas sanas. Por ello, actualmente se considera que al igual que las resistencias originadas en el ámbito hospitalario, pueden suponer un riesgo para la población general, aquellas surgidas en la población general podrían alcanzar el ámbito hospitalario (2). En los últimos años otro importante foco de generación de resistencias son las explotaciones ganaderas, en las que el ganado es tratado con antibióticos, generando cepas resistentes que pueden alcanzar a la población humana a través de la cadena trófica (3).

Las infecciones de la vía respiratoria y específicamente, las del área ORL suponen una causa frecuente de uso de antibióticos y por lo tanto, contribuyen significativamente a la generación de resistencia a antibióticos. De hecho se considera que a nivel mundial suponen uno de los

mayores retos sociosanitarios por su elevada frecuencia, siendo la causa del 19% de las muertes en niños menores de 5 años (se las ha llegado a denominar *la pandemia olvidada*) (4). En países desarrollados suponen la principal causa de morbilidad, originando un 20% de las consultas médicas y el 30% de las ausencias del trabajo. La incidencia de las infecciones agudas de la vía respiratoria es tan elevada que constituyen una de las principales causas del empleo excesivo de antibióticos, originando el 75% de las prescripciones de antibióticos (4,5). Es por ello que pueden tener una gran relevancia en el desarrollo de resistencias los antibióticos.

Los objetivos de este estudio consistieron en llevar a cabo un análisis de las resistencias a antimicrobianos en muestras de exudados obtenidas de pacientes con infecciones recidivantes de la vía respiratoria.

MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo con los aislados bacterianos obtenidos a partir de muestras procesadas para la preparación de autovacunas bacterianas (Inmunal, Alcalá de Henares, España), que procedían de consultas de ORL de diversos puntos de España.

Las muestras de exudado fueron obtenidas en la consulta, utilizando un hisopo estéril estándar con el que se cepilló la zona afectada (oído, nariz o faringe) y se transportaron en medio Amies. Las muestras de exudado fueron enviadas al laboratorio a temperatura ambiente y se procesaron en un plazo inferior a 48 horas.

Para su procesamiento las muestras se sembraron en medio agar-sangre durante 24 horas a 37°C. Transcurrido el periodo de incubación, se llevó a cabo la identificación de los aislados mediante el análisis morfológico macroscópico de las colonias obtenidas (aspecto, color y olor) y microscópico (Tinción de Gram), junto con una batería de pruebas bioquímicas. Para ello se utilizó un sistema semiautomático Wider (Francisco Soria Melguizo, SA, Madrid, España), con el que además se llevaron a cabo los antibiogramas de manera simultánea a la identificación. Este sistema de identificación no permite obtener resultados de especies bacterianas *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* ni especies de *Bacillus*.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se obtuvieron datos de un total de 3596 muestras, de las cuales 3042 correspondieron a exudado faríngeo, 515 nasal y 39 ótico. Las bacterias identificadas en estas muestras se describen en la figura 1. Se encontraron diferencias en los aislados obtenidos, según el origen de la muestra. En muestras faringo-amigdalares se aisló con mayor frecuencia *Streptococcus mitis* grp (15% de muestras), seguido por *Staphylococcus aureus* (14%) y *Streptococcus salivarius* (12%). En muestras nasales predominó *Staphylococcus aureus* (24 % de muestras), junto con *Staphylococcus epidermidis* (24%) y finalmente *Streptococcus mitis* grp (10%). En muestras óticas se encontró con mayor frecuencia *Staphylococcus epidermidis* (21%), seguido de *Staphylococcus aureus* (15%) y *Pseudomonas aeruginosa* (10%).

Las especies identificadas en las muestras clínicas indican la existencia de colonización en estos pacientes por bacterias que forman parte de la flora habitual, excepto en el caso de *Pseudomonas aeruginosa*. Este hecho puede revestir gran trascendencia, ya que se trata de pacientes con procesos infecciosos crónicos o de repetición, que precisan tratamiento con antibióticos de manera frecuente. Estos tratamientos pueden condicionar la adquisición de resistencias múltiples en las bacterias que colonizan la vía respiratoria. Por otro lado, la persistencia de estas bacterias a nivel de la nasofaringe y el oído puede tener implicaciones patogénicas que deberían ser esclarecidas.

Para el análisis de resistencias a antibióticos se han considerado las especies anteriormente descritas por ser las de mayor prevalencia en las muestras trabajadas por nuestro laboratorio, y además se han considerado otras especies bacterianas que –aunque presentan una menor prevalencia en nuestras muestras- son las especies implicadas con mayor frecuencia en las infecciones del ámbito ORL. El resultado del estudio de resistencias a antibióticos de las especies seleccionadas se describe en la figura 2.

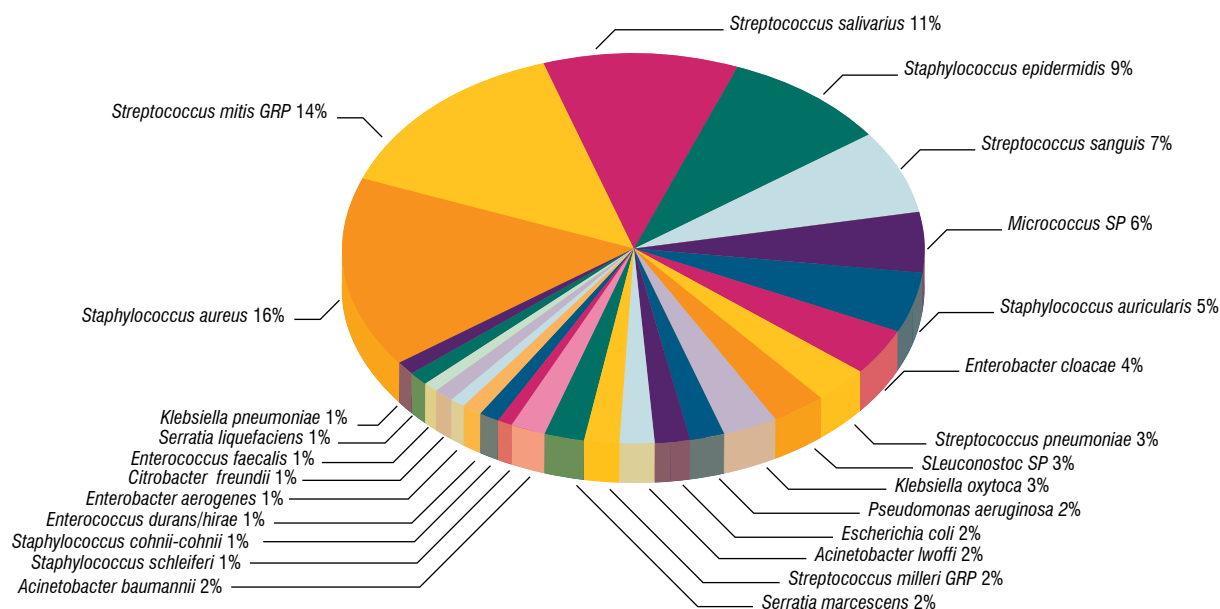


Figura 1. Especies identificadas en las muestras de exudados (n=3596)

Como se esperaba, en el caso de *P. aeruginosa* se detectaron múltiples resistencias endógenas propias de la especie (Figura 2. *P. aeruginosa*) a la mayoría de los betalactámicos, tetraciclinas o sulfamidas (Amoxicilina, cefotaxima, cefuroxima) (6). Además, son de resaltar los valores de resistencias encontrados a antibióticos hasta el momento eficaces frente a esta especie (fosfomicina 53%, aztreonam 33%, amikacina 17%, levofloxacina 10% y meropenem 9%), viéndose reducida la eficacia casi del 100% frente a esta especie a 2 antibióticos (tobramicina y ticarcilina) de los 21 testados.

En cuanto a las bacterias Gram positivas (figura 2), entre los estreptococos (*S. mitis grp*, *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*) la frecuencia de resistencias fue relativamente baja. Se encontró resistencia a aminoglucósidos en la mayoría de los aislados, lo que es característico de este género. Resulta llamativa la baja frecuencia de resistencias a antibióticos en el caso de *S. pyogenes*, y sin embargo, en el caso de *S. pneumoniae*, encontramos una frecuencia en torno al 10% de resistencias a ampicilina, cerca del 15% de resistencias a eritromicina y en menor porcentaje a clindamicina (7). La resistencia a estos antibióticos puede considerarse relevante, ya que se trata de alternativas terapéuticas indicadas contra esta especie.

En contraposición a los resultados anteriores, los estafilococos analizados (*S. aureus* y *S. epidermidis*) mostraron multitud de resistencias, lo que es característico de este género. La resistencia a betalactámicos fue variable,

observándose la característica resistencia a penicilina. Además se observó una alta tasa de resistencias a las cefalosporinas, sobre todo en el caso de *S. epidermidis* (en torno al 60% de aislados) y a la oxacilina (un 15% en *S. aureus* y el 48% en *S. epidermidis*). Algunas de las resistencias que detectamos en el caso de *S. aureus* pueden ser particularmente relevantes, como es el caso de la combinación amoxicilina-clavulánico (20%), clindamicina (24%), vancomicina (20%), o fosfomicina (más del 30%), ya que son terapéuticas alternativas frente a cepas resistentes a las penicilinas como la oxacilina (7).

Nuestros resultados muestran que por encima de las resistencias a antibióticos consideradas propias de las distintas especies bacterianas, con una frecuencia en ocasiones muy elevada, se pueden detectar resistencias que pueden comprometer el tratamiento de las infecciones de la vía respiratoria. Dado que la aparición de resistencias se potencia por los propios tratamientos con antibióticos, resulta de gran interés el desarrollo de tratamientos alternativos como la inmunoterapia, que pueden ayudar a limitar el uso de antibióticos. Se han publicado diversos ensayos clínicos en los que la administración de antígenos bacterianos produjo una importante reducción en la recurrencia de las infecciones de las vías aéreas superiores (8,9,10). Este efecto es mayor en poblaciones con una mayor incidencia de episodios infecciosos y supone una reducción de hasta un 40% en la incidencia de estas infecciones. Esto se ha comprobado en revisiones sistemáticas y metanálisis

(11,12). En algunos estudios esta reducción en el número de infecciones se asoció con una reducción prácticamente a la mitad en las necesidades de antibióticos (9), por lo que la inmunoterapia bacteriana podría resultar útil en el contexto de las medidas destinadas a controlar el desarrollo de resistencias a los antibióticos.

Figura 2. Resultados de los antibiogramas; % de los aislados que fueron resistentes a los antibióticos indicados.

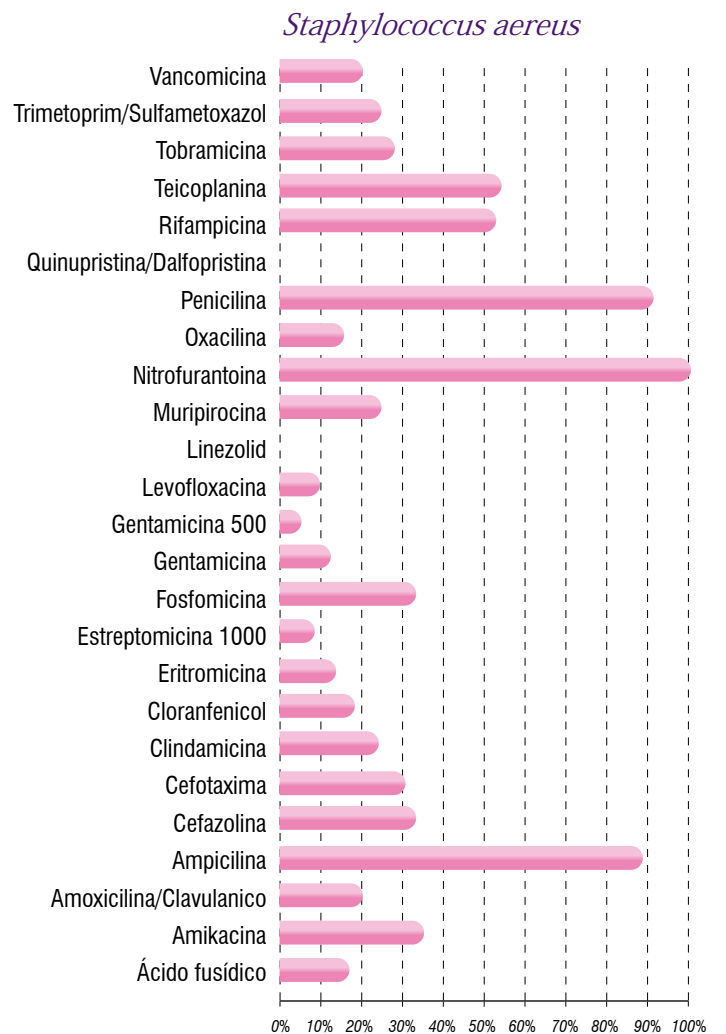
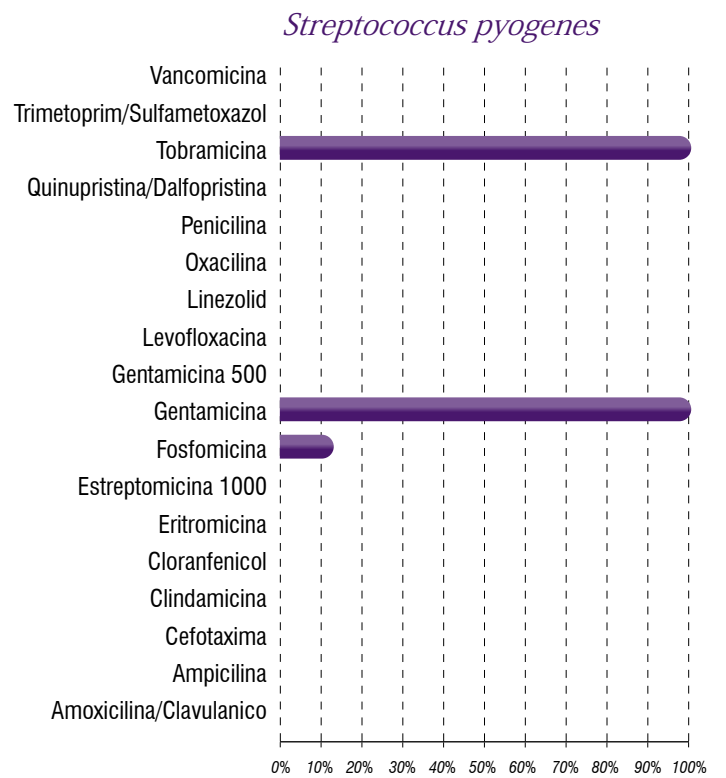
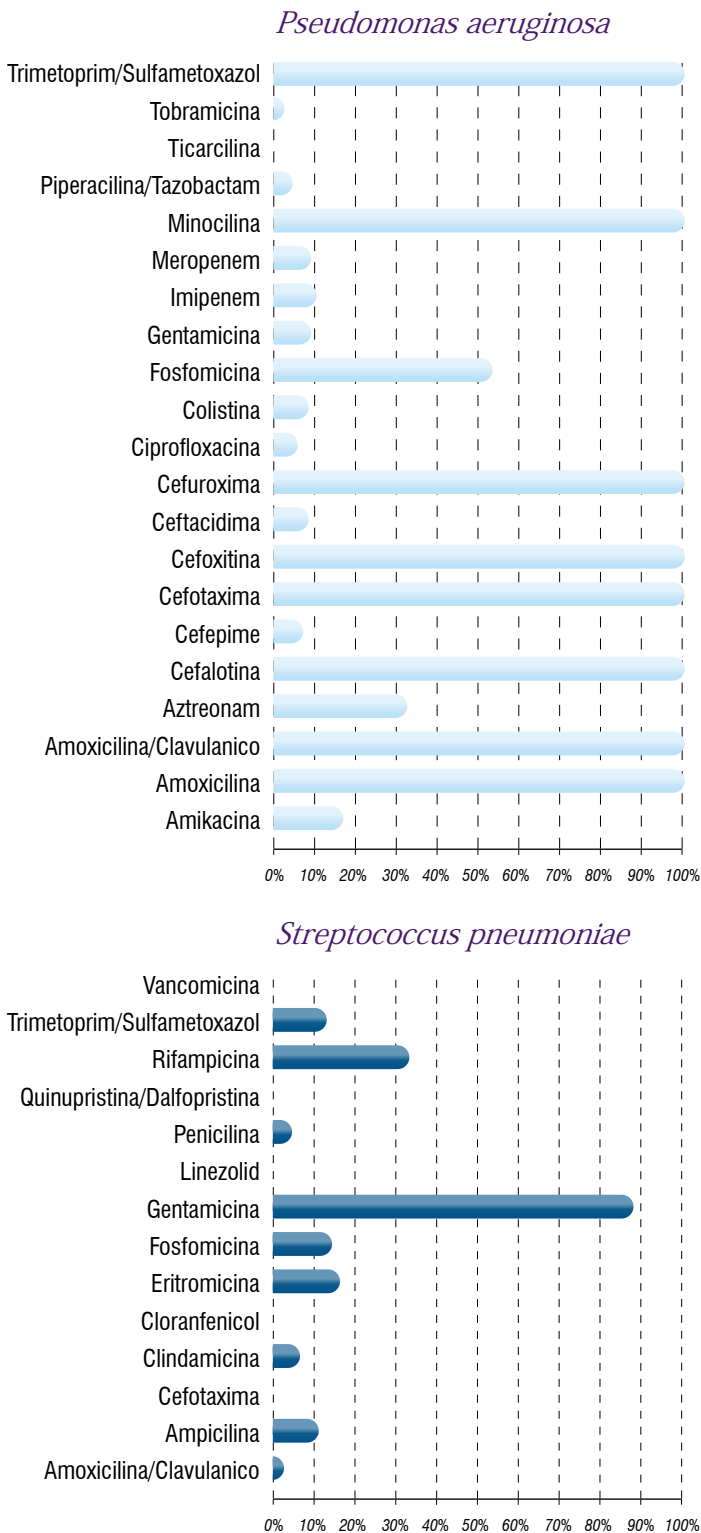


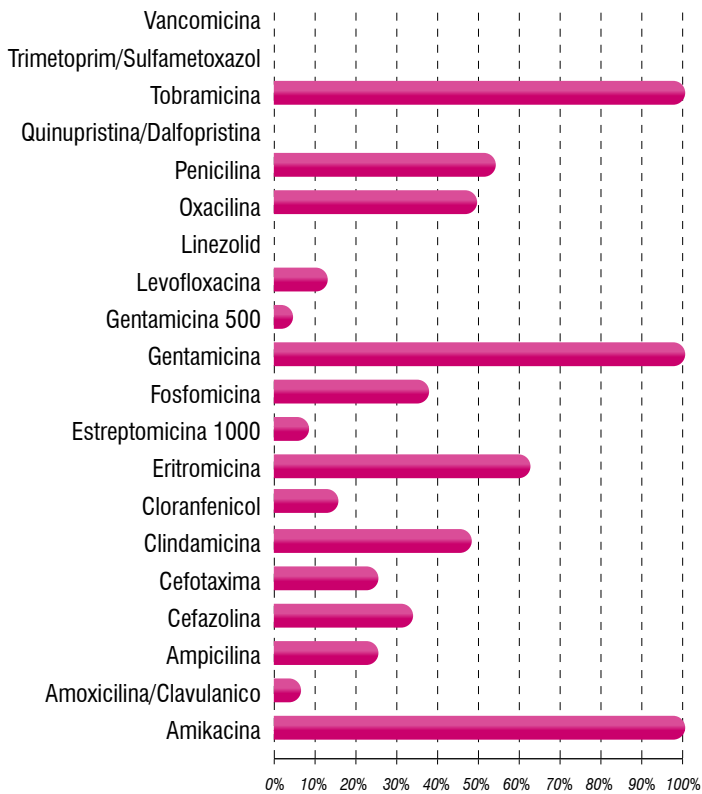
Figura 2. Continuación

CONCLUSIONES

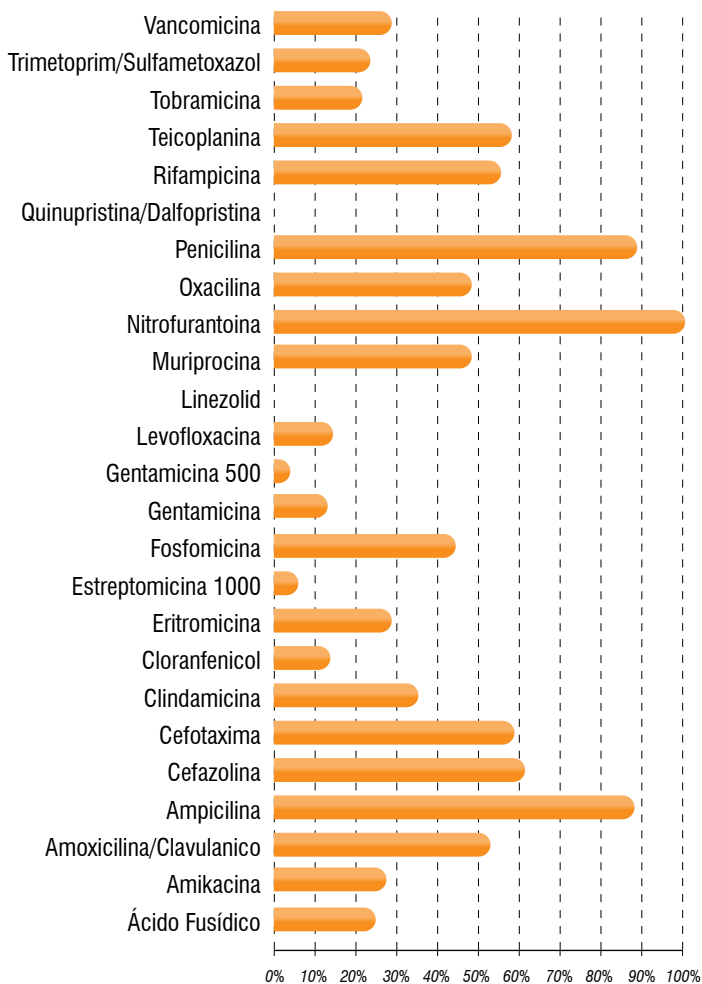
En los pacientes con infecciones de repetición de vías aéreas superiores es común encontrar bacterias tanto gram positivas como gram negativas, con resistencias frente a los antibióticos de elección para su tratamiento. Es posible que estas resistencias sean el resultado del uso repetido de antibióticos. La inmunoterapia bacteriana ofrece la posibilidad de reducir el uso de antibióticos en estos pacientes, reduciendo de este modo focos de propagación de especies multirresistentes y por ello podría ser un elemento útil en las políticas de control de las resistencias a antibióticos.

“Nuestros resultados muestran que por encima de las resistencias a antibióticos se pueden detectar resistencias que pueden comprometer el tratamiento de las infecciones de la vía respiratoria. Dado que la aparición de resistencias se potencia por los propios tratamientos con antibióticos, resulta de gran interés el desarrollo de tratamientos alternativos como la inmunoterapia, que pueden ayudar a limitar el uso de antibióticos.”

Streptococcus mitis GRP



Staphylococcus epidermidis



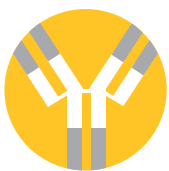
BIBLIOGRAFÍA

1. Pastor-Sánchez, R. Alteraciones del nicho ecológico: resistencias bacterianas a los antibióticos. *Gac Sanit* 2006; 20 (Supl 1): 175-81.
2. Prudent use of antimicrobials: have we done the best we can? The SEIMC and REIPI statement. Almirante B, Campos J, Cantón R, Gudiol F, Pachón J, Pascual A, Rodríguez-Baño J, Segura F. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28(8): 485-6.
3. Prudent use of antimicrobial agents: revisiting concepts and estimating perspectives in a global world. Baquero F, Garau J. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(8):487-8.
4. WHO. Acute respiratory infections: the forgotten pandemic. *Bulletin of the World Health Organization*. 1998; 76(1): 101-3.
5. Illness associated with child day care: a study of incidence and cost. Bell DM, Gleiber DW, Mercer AA, Phifer R, Guintier RH, Cohen AJ, Epstein EU, Narayanan M. *Am J Public Health* 1989;79(4): 479-84.
6. Livermore, DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare?. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 624-640.
7. Torres C, Cercenado E. Lectura interpretada del antibiograma de cocos gram positivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28(8): 541-53.
8. Jara-Perez JV, Berber A. Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther* 2000; 22: 748-759.
9. Gutierrez-Tarango MD, Berber A. Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months. *Chest* 2001; 119:1742-1748.
10. Schaad UB, Mütterlein R, Goffin H. Immunostimulation with OM-85 BV in children with recurrent infections of the upper respiratory tract. A double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Chest* 2002; 122: 2042-2049.
11. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, Sierra-Monge J. Inmunoestimulantes para la prevención de la infección respiratoria en niños. *Cochrane Plus*, 2008, Número 2.
12. Steurer-Stey C, Lagler L, Straub DA, Steurer J, Lucas M, Bachmann M. Oral purified bacterial extracts in acute respiratory tract infections in childhood: a systematic quantitative review. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 365-376.

Dra. María Rosa Arenas y Dr. Francisco M. Marco.
Sección de Inmunoterapia Bacteriana. Departamento de Microbiología.
INMUNAL, S.A.U. Alcalá de Henares, Madrid.
Noviembre 2010



Autovacunas y Suspensiones Bacterianas Fortalece el sistema inmunitario



INMUNAL

INSTITUTO DE INMUNOLOGÍA Y ALERGI A S.A.U.

Inmunoterapia Bacteriana

Estímulo inmunitario en procesos infecciosos bacterianos crónicos, recidivantes o resistentes a los tratamientos convencionales.



INSTITUTO DE INMUNOLOGÍA Y ALERGI A S.A.U.