

Staphylococcus aureus y Streptococcus pneumoniae: Infecciones nosocomiales que representan una amenaza apremiante para la salud pública

Staphylococcus aureus and Streptococcus pneumoniae: nosocomial infections representing an urgent threat to public health

Gustavo Morales¹, Jearim Tapia², Antonino Baez³,
Verónica Quintero³, Verónica Ramírez⁴ y José-Antonio Munive^{3*}

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

1Licenciatura en Químico Farmacobiólogo

2Posgrado en Ciencias (Microbiología) ICUAP

3Instituto de Ciencias

4Facultad de Ciencias Químicas

*Corresponding author

Blvd. Valsequillo y Av. San Claudio, Edificio IC-11, Ciudad Universitaria,

C. P. 72570, Colonia San Manuel, Puebla, Puebla, México.

Correos electrónicos:

bryamg.morales@hotmail.com; jearim_rivera@hotmail.com; antonino.baez@correo.buap.mx;

veronica.ramirezf@correo.buap.mx; joseantonio.munive@correo.buap.mx

Resumen

Los antibióticos son un grupo de medicamentos que son utilizados para el control de infecciones causadas por bacterias y parásitos. La resistencia a los antibióticos es originada por un mal uso en el tratamiento de las infecciones, y se produce cuando los microorganismos logran adaptarse y crecer en presencia de medicamentos que alguna vez los impactaron. El débil control en la utilización de estos agentes ha propiciado que en la naturaleza se distribuyan organismos resistentes a los antimicrobianos prescritos popularmente, lo cual se ha convertido en un problema de salud pública. La infección por microorganismos resistentes a diferentes compuestos antimicrobianos conduce a enfermedades graves, ingresos hospitalarios prolongados, aumento en los costos de atención médica y en medicamentos de segunda línea, y fracasos en los tratamientos. Uno de los patógenos del cual se ha descrito una alta incidencia en infecciones nosocomiales, identificado como multidrogorresistentes, de mal pronóstico en pacientes inmunosuprimidos, es *Staphylococcus aureus*, el cual se caracteriza por ser la principal causa de bacteriemia nosocomial. Otro de los principales patógenos responsables de muchos de los casos de neumonía reportados en niños y adultos es *Streptococcus pneumoniae*. La información sobre los diferentes mecanismos de resistencia permite recalcar la urgencia e importancia de encontrar nuevas alternativas terapéuticas para combatir las infecciones nosocomiales. La generación y propagación de cepas multidrogorresistentes debe prevenirse mediante restricciones severas en el uso de los antibióticos, respetando la prescripción, incluyendo el número de dosis y el periodo de tiempo de su ingesta, así como evitando la automedicación.

Palabras clave

Staphylococcus aureus, *Streptococcus pneumoniae*, multidrogorresistencia, bacteria, antibiótico

Abstract

Abstract

Antibiotics are a group of medicines that are used to treat infections caused by bacteria and parasites. Antibiotic resistance is generated by the incorrect use, or overused, of these compounds to treat bacterial infections. When antimicrobial drugs are used intensively, bacteria adapts and are capable for growing in the presence of popularly prescribed antibiotics. The intensive and long-term used of antimicrobial drugs is probably the main reason for the emergence and spread of highly antibiotic-resistant nosocomial infections. Recently, it has been observed an increase in multidrug resistant bacteria infections, becoming a serious healthcare problems. Infections produced by multidrug resistant bacteria may contribute to many serious illnesses, from long-term hospitalization, to a considerable increase in treatment costs, and failure in treatments. One of the pathogens described as highly incident in nosocomial infections, identified as multidrug resistant bacteria with a bad prognostic in immunosuppressed patients, is *Staphylococcus aureus*, It is characterized by being the main cause of nosocomial bacteraemia in the world. Another pathogen responsible for many pneumonia cases in children and adults is *Streptococcus pneumoniae*. Actual information about the resistance mechanisms and genes acquired by bacteria to survive antibiotic effects remark the importance and urgency of finding alternative therapies against nosocomial infections, including those produced by multidrug-resistant bacteria. Generation and propagation of multidrug-resistant bacteria must be prevented by severe restrictions in their medical use, respecting antibiotics prescriptions, including the number of doses ingested over a given period of time, and avoiding auto-medication.

Keywords

Staphylococcus aureus, *Streptococcus pneumoniae*, multidrug-resistance, bacteria, antibiotic

INTRODUCCIÓN

Desde hace varios años, la multidrogorresistencia adquirida por muchas bacterias de interés médico representa una amenaza importante para la población en general y es considerada actualmente un problema imperioso de salud pública. Uno de los hechos de los que se tiene conocimiento es que las prácticas que se llevaron a cabo desde hace varias décadas, en cuanto a la prescripción y uso indiscriminado de antibióticos, han llevado a la diseminación exacerbada de microorganismos, especialmente bacterias, resistentes a los antimicrobianos más utilizados en el tratamiento de estas infecciones. La resistencia a los antimicrobianos es originada por el uso excesivo de estos agentes para el tratamiento de las infecciones de origen bacteriano, y se produce cuando los microorganismos pueden adaptarse y crecer en presencia de medicamentos que alguna vez los impactaron (Founou et al., 2017). El débil control del empleo de estos agentes ha propiciado que, en la naturaleza, se distribuyan organismos resistentes a los antimicrobianos denominados “de primera elección”. Durante los últimos años se ha observado un aumento en la incidencia de infecciones causadas por bacterias multidrogorresistentes, lo cual se ha convertido en un problema de salud pública en el mundo (Velázquez-Acosta et al., 2018). Los cam-

bios en las normas oficiales de salud que prohíben la libre venta de estos compuestos no han resultado eficaces para la disminución del problema (Huttner et al., 2013). La infección por microorganismos resistentes a antimicrobianos conduce a enfermedades graves, ingresos hospitalarios prolongados, aumento en los costos de atención médica, costos elevados en medicamentos de segunda línea y fracasos en los tratamientos (Dadgostar, 2019). En la actualidad, a nivel mundial, mueren al menos 700,000 personas cada año debido a enfermedades provocadas por organismos resistentes a los medicamentos (Organización Panamericana de la Salud, 2021). En la práctica, las infecciones causadas por microorganismos multidrogorresistentes, tanto Gram-negativos como Gram-positivos, son cada vez más difíciles de tratar (Butler et al., 2006). La Organización Mundial de la Salud consideran como patógenos multidrogorresistentes prioritarios a microorganismos tales como *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella sp.*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*, los cuales han mostrado los mayores niveles de resistencia a diversas generaciones de antibióticos y que ponen en riesgo la salud de la población (OPS, 2021).

El origen de la multidrogorresistencia

El uso de antibióticos, y la correspondiente generación de resistencia antimicrobiana poco tiempo después, es uno de los ejemplos de co-evolución que existen en la naturaleza. Uno de los factores decisivos es la utilización indiscriminada de antibióticos a diferentes niveles como en medicina humana, animal y ambiental. El caso de empleo ambiental puede surgir cuando se desechan los antibióticos que no se consumieron, corriendo el riesgo de generar bacterias resistentes en el ambiente. (Torres-Caycedo et al., 2019)

Los microorganismos que se encuentran sometidos a fuertes presiones selectivas debido al uso indiscriminado de antibióticos provocan la selección de cepas multidrogorresistentes. El surgimiento de genes de resistencia puede tener varios orígenes: a) mutaciones puntuales, b) mutaciones consecutivas de alta frecuencia y, c) duplicaciones génicas. Los genes de resistencia adquiridos no son móviles por sí mismos, sino que son transportados por diversas estructuras genéticas que permiten su movilidad, como por ejemplo los plásmidos. Estos microorganismos son capaces de transferir su reserva genética de resistencia a otras cepas, o a especies sensibles a los antibióticos, mediante diferentes mecanismos como la Transferencia Horizontal de Genes (HGT-horizontal gene transfer) como la transducción, la transformación y la conjugación. La HGT puede presentarse en diferentes entornos propicios como centros de atención de la salud donde se tratan diferentes tipos de infecciones y sus diferentes orígenes aumentando el potencial de transferencia (Torres-Caycedo et al., 2019). La propagación de resistencia a múltiples fármacos (por medio de plásmidos e islas genómicas) es la principal fuerza impulsora en la diseminación de genes de resistencia a antibióticos adquiridos. (Cloeckaert et al., 2017). El surgimiento de microorganismos con estas características resulta de especial significancia considerando la gran incidencia de enfermedades que debilitan o merman la actividad del sistema inmunológico, y es, sin duda, la principal causa del aumento en la tasa de infecciones nosocomiales.

Impacto de infecciones nosocomiales

Las infecciones nosocomiales, también conocidas como infecciones asociadas a la atención médica (HAI, healthcare-associated infections), son infecciones adquiridas durante el proceso de atención médica, y que no estaban presentes al momento de la admisión hospitalaria, y pueden ocurrir en diferentes etapas de la prestación de la atención médica. Las HAI también incluyen infecciones ocupacionales que pueden afectar al personal. (Sikora & Zahra, 2021). Las infecciones asociadas a la atención médica son los eventos adversos más comunes en el cuidado de la salud, y que afectan la seguridad del paciente. Contribuyen a una importante morbilidad, mortalidad y carga financiera para los pacientes, las familias y los sistemas de salud. La aparición de organismos resistentes a múltiples fármacos es una de las complicaciones que se observan con las HAI. Las HAI afectan al 3,2% de todos los pacientes hospitalizados en los Estados Unidos, al 6,5% en la Unión Europea / Espacio Económico Europeo, y es probable que la prevalencia mundial sea mucho mayor (Magill et al., 2018; Suetens et al., 2018). La carga endémica de las HAI parece ser mayor en los países en desarrollo. Un análisis conjunto de datos de países en desarrollo mostró una prevalencia de las HAI del 15,5%, la mayoría de las cuales ocurren como neumonía asociada al ventilador (NAV) e infecciones neonatales en entornos de cuidados intensivos (Allegranzi et al., 2011). Una revisión sistémica de las HAI en los países del sudeste asiático encontró que la prevalencia general era del 9,1% (Ling et al., 2015).

Las bacterias multidrogoresistentes se observan comúnmente en las HAI, y se relacionan con una mortalidad significativa (Jernigan et al., 2020). Pueden tener su origen en una fuente exógena o endógena como parte de la microbiota. Las infecciones bacterianas oportunistas ocurren con más frecuencia en personas con debilidad del sistema inmunitario, en comparación con quienes tienen un sistema inmunitario sano. Un estudio reportado por la Healthcare Safety Network (NHSN) en los años 2009 y 2010, de infecciones asociadas a la salud (HAIs) en sangre, en vías urinarias asociadas a cateterismo, neumonías asociadas al uso de ventiladores, e infecciones de origen quirúrgico, en 2,039 hospitales, mostró que aproximadamente el 20% de todos los patógenos notificados muestran patrones de resistencia a múltiples fármacos. (Sievert et al., 2013). Los organismos Gram-positivos comunes en este tipo de infecciones incluyen al grupo de *Staphylococcus*, conteniendo a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a vancomicina (VISA) y *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina (VRSA); así como diferentes especies de *Streptococcus* y de *Enterococcus* resistentes a la vancomicina (VRE) (Sikora & Zahra, 2021). De todos los patógenos asociados con las HAI, *Clostridium difficile* representa el patógeno más comúnmente reportado en los hospitales de los EE. UU. (15% de todas las infecciones con un patógeno reportado) (Magill et al., 2014). Los organismos Gram-negativos más frecuentes incluyen las especies de la familia de las enterobacterias con resistencia a cefalosporinas de espectro extendido consistente con producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), incluidas *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli*, y *Enterobacter* sp.; así como otras bacterias de los grupos de *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Burkholderia cepacia* (Sikora & Zahra, 2021). *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos, se asocia incluso con una alta mortalidad en el entorno de la unidad de cuidados intensivos, debido a sus propiedades inherentes de resistencia a múltiples fármacos (Falagas et al., 2006; Vincent, 2009; Sikora & Zahra, 2021).

Staphylococcus aureus

principal patógeno humano causante bacteriemia nosocomial

Uno de los patógenos del cual se ha descrito una elevada incidencia en infecciones nosocomiales, y que es considerado como multidrogosresistentes de mal pronóstico en pacientes inmunodeprimidos (desnutrición, trauma, edad y enfermedades crónicas degenerativas como la diabetes), es *Staphylococcus aureus* (Hiramatsu et al., 2014), que se caracteriza por ser la principal causa de bacteriemia nosocomial en el mundo (Pasachova et al., 2019; Roy et al., 2018).

Staphylococcus es un género de bacterias perteneciente a la clase Bacilli. Los estafilococos son microorganismos anaerobios facultativos, lo que significa que pueden vivir tanto en condiciones con o sin oxígeno. Son células esféricas Gram-positivas, de casi 1 μm de diámetro, por lo general dispuestas en racimos irregulares parecidos a racimos de uvas (staphyle, "racimo de uvas"). Se desarrollan con rapidez en muchos tipos de medios bajo condiciones aerobias o microaerofílicas. Se desarrollan a temperaturas entre 20 °C y 37 °C; fermentan con lentitud muchos carbohidratos y producen ácido láctico, pero no gas. Los estafilococos producen enzimas como la coagulasa y la catalasa; no son móviles y no forman esporas. El género *Staphylococcus* contiene por lo menos 50 especies (Grace & Fetsch, 2018), y comprende microorganismos que están presentes en la mucosa y en la piel de los humanos y de otros mamíferos y aves. Entre los estafilococos de importancia médica tenemos a la especie *S. aureus*. *S. aureus*

es coagulasa positiva y fermenta manitol, lo cual lo distingue de otras especies de estafilococos. Las muestras con una microbiota mixta pueden cultivarse en medios que contienen NaCl al 7.5%; la sal inhibe la mayor parte de la demás microbiota normal, pero no a *S. aureus* (Carroll et al., 2016). Los estafilococos patógenos producen beta-hemólisis y catalasas, lo que ayuda a su identificación (Fig. 1) (Carroll et al., 2016).



Figura 1. Beta-hemólisis en agar sangre producida por *Staphylococcus aureus*. (Zhang et al., 2016).

Impacto de las infecciones por *Staphylococcus aureus* multidrogorresistentes

Los estafilococos desarrollan, con rapidez, resistencia a muchos antimicrobianos, y pueden plantear problemas terapéuticos difíciles. Trabajos sobre el resistoma de *S. aureus* reveló que 1) *S. aureus* puede actuar como donante y receptor de genes de resistencia, 2) muchos genes de resistencia que se encuentran en *S. aureus* se encuentran en elementos genéticos móviles, y 3) la adquisición de nuevos genes de resistencia por *S. aureus* es un proceso continuo que resulta de su interacción con otras bacterias (Feßler et al., 2018). *S. aureus* es un patógeno importante en el ser humano (Carroll et al., 2016), ya que es una causa común de infecciones cutáneas y enfermedades transmitidas por los alimentos (ETA), así como de sepsis en hospitales y guarderías. *S. aureus* resistentes a la meticilina (MRSA) se encuentran entre las principales causas de infecciones producidas por microorganismos resistentes a los antibióticos en entornos hospitalarios y comunitarios (Fig. 2). Estas infecciones pueden variar en gravedad, desde infecciones cutáneas superficiales hasta infecciones invasivas potencialmente mortales, como sepsis, endocarditis infecciosa y osteomielitis (Fig. 3) (Challa-gundla et al., 2018). Representa una gran amenaza para la salud pública en todo el mundo debido a la rápida propagación y diversificación de los clones de MRSA (Moreno-Mochi et al., 2020).

En el pasado, la mayoría de las infecciones causadas por MRSA se limitaban a pacientes de edad avanzada en centros de salud, y se describían como MRSA asociado a la atención médica (HA-MRSA). Sin embargo, la epidemiología de MRSA cambió con el tiempo con la aparición de cepas en pacientes, sin antecedentes de hospitalización, que se conocían como MRSA asociado a la comunidad (CA-MRSA). Las cepas de CA-MRSA son genéticamente más diversas, y pertenecen a clones diferentes que las HA-MRSA. Algunos complejos clonales son epidémicos y se propagan internacionalmente, mientras que otros están restringidos a ciertas regiones muy localizadas (Boswihi & Udo, 2018).

Staphylococcus aureus resistentes a meticilina (MRSA) son los patógenos predominantes causantes de infecciones invasivas tales como las bacteriemias (Niek et al., 2020). Con datos obtenidos en 2018, en-

viados al Centro Europeo de Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana (EARS-Net), provenientes de 30 países de la Unión Europea y de la Comunidad Económica Europea, el porcentaje de MRSA ha venido a la baja, sin embargo, los niveles en Europa siguen siendo muy elevados en algunos países; oscilando entre el 1,0% en Noruega y el 44,4% en Rumanía, con una media ponderada por población del 16,9% (ECDC, 2018). Con datos obtenidos de pacientes con bacteriemia por *S. aureus* (SAB) o con endocarditis, obtenidos a través de diferentes bases de datos entre 2000 y 2001, se identificaron 2,841 casos. Los estudios mostraron un incremento significativo de la mortalidad asociada a MRSA, comparado con *S. aureus* meticilina sensibles (MSSA). Comparando casos de mortalidad de MRSA asociados a la comunidad (CA-MRSA) con CA-MSSA, se encontraron incrementos de 3.23 veces. También se incrementaron las estadías en el hospital, en un número de 10 días, además de un incremento en los costos médicos (Joo et al., 2019).

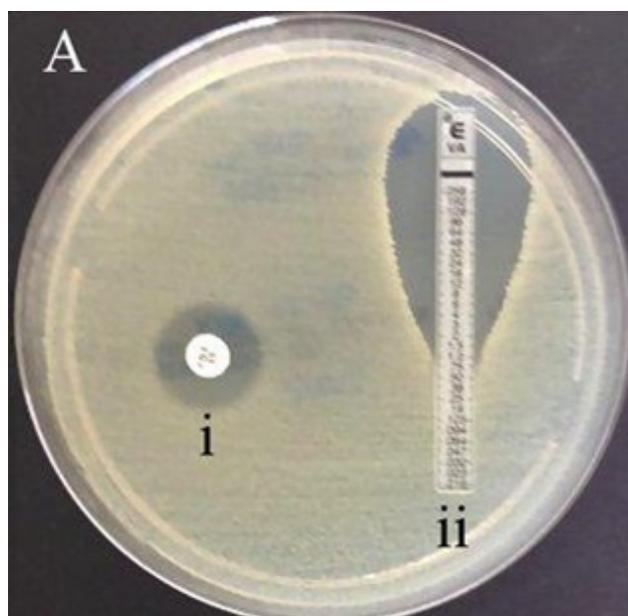


Figura 2. Método de difusión en placa. Cultivos de MRSA. (i) Prueba de sensibilidad de *S. aureus* a cefoxitina (discos con 30 µg); (ii) Prueba de sensibilidad a vancomicina. Prueba E (Epsilon-Test) para la cuantificación de la susceptibilidad de los microorganismos, determinando la concentración mínima inhibitoria (MIC) (Treulen et al., 2019).

En América Latina, MRSA también es una de las principales causas de infecciones nosocomiales, y su prevalencia en infecciones adquiridas en la comunidad está aumentando considerablemente (Moreno Mochi et al., 2020). Un análisis de 11 estudios identificó datos epidemiológicos en América Latina, donde Argentina presenta el mayor porcentaje de SSTI (Skin and Soft Tissues Infection) causadas por CG-MRSA (Staphylococcus aureus resistente a la meticilina de genotipo comunitario) con 88%, seguido por México (38%). Otros países mostraron tasas de infección por CG-MRSA que oscilan entre 0 y 51%. Brasil tuvo una de las tasas más bajas de SSTI CG-MRSA (4.5-25%). En Argentina, ser menor de 50 años y tener lesiones purulentas fueron factores predictivos de SSTI con inicio en la comunidad por CG-MRSA (Leme et al., 2021). CG-MRSA se ha detectado en Latinoamérica como el patógeno causante de SSTI de origen comunitario desde principios de la década pasada, y se ha asociado con múltiples clones pandémicos generalizados de gran éxito, como los que pertenecen a los complejos clonales 30, 8 y 5 (ST8, ST30 y ST5) (Leme et al., 2021).

La propagación de clones epidémicos de MRSA a nivel mundial es motivo de preocupación, ya que limita las opciones de antibióticos para tratar las infecciones por MRSA. La vancomicina sigue siendo el fármaco de elección para el tratamiento de las infecciones por MRSA. Sin embargo, en los últimos años, la aparición de *S. aureus* resistente a la vancomicina (VRSA) ha planteado límites adicionales para tratar las infecciones causadas por MRSA. En consecuencia, se han desarrollado y autorizado nuevos antibióticos para el tratamiento de infecciones por MRSA, tal es el caso de la daptomicina, telavancina, dalbavancina, oritavancina y el linezolid; cada uno de estos con sus respectivos lineamientos (Boswihi & Udo, 2018).

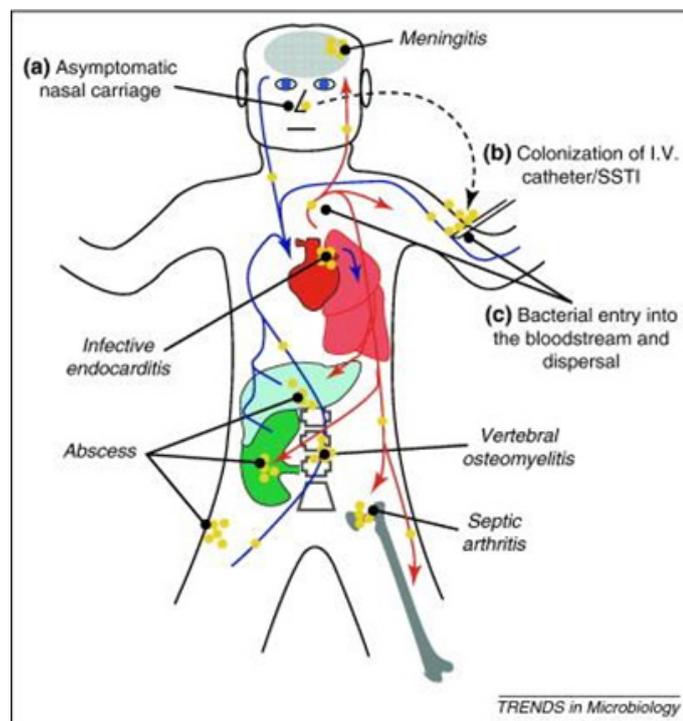


Figura 3. *Staphylococcus aureus* es uno de los principales microorganismos causantes de bacteriemia, ocasionando daños como endocarditis, osteomielitis, artritis séptica, y la formación de abscesos metastásicos. (a) Los microorganismos son portados por el huésped en las vías mucosas nasales. (b) La colonización de los catéteres por *S. aureus* produce SSTI (infección de piel y tejidos blandos), y se asocia con un 14% de incidencia en complicaciones por bacteriemia (c) (Edwards y Massey, 2011).

Streptococcus pneumoniae, principal causa de pulmonía humana

Otro de los principales patógenos responsables de muchos de los casos de neumonía reportados en niños y adultos a nivel nacional es *Streptococcus pneumoniae*; este es uno de los principales agentes causales de septicemia en pacientes en edad pediátrica, a pesar del amplio esquema de antibióticos usados para combatir la infección (Varon et al., 2010; Xochihua-Díaz, 2020). En adultos, *Streptococcus pneumoniae* es el primer agente causal de diferentes infecciones clínicas agudas, invasivas y no invasivas. La neumonía neumocócica se manifiesta en un 10-30% de los casos acompañada de bacteriemia, la incidencia de cepas de *Streptococcus pneumoniae* multidrogorresistentes conduce a un fracaso en el tratamiento de pacientes que se encuentran hospitalizados (Onanuga and Temedie, 2011; Blasi et al., 2012; Hiramatsu et al., 2014).

El género *Streptococcus* es un grupo de bacterias pertenecientes a la clase Bacilli. Está formado por cocos Gram-positivos. Estas bacterias crecen en cadenas o pares, de allí su nombre (streptos, “que se dobla o retuerce con facilidad”). Los estreptococos son oxidasa y catalasa negativas. La mayoría de las especies son anaerobios facultativos, y algunos crecen únicamente en una atmósfera con dióxido de carbono. Para su aislamiento se requieren medios enriquecidos con sangre o suero. Son capaces de fermentar carbohidratos produciendo ácido láctico y también son catalasa negativa, a diferencia de los estafilococos. Entre las especies conocidas de estreptococos que producen enfermedades en humanos tenemos a *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. viridans*, *S. mutans* y *S. pneumoniae*.

Streptococcus pneumoniae, también llamado “neumococo”, es el principal patógeno causante de la neumonía adquirida en la comunidad. *S. pneumoniae* se presenta como diplococos, Gram-positivos; con células que tienen un tamaño de 1,2-1,8 μm de longitud, que presentan una forma oval y el extremo distal lanceolado. Son bacterias inmóviles y no forman endosporas; produciendo grandes cantidades de cápsula, lo que genera colonias mucoides de gran tamaño (Carroll et al., 2016). Se han identificado más de 90 serotipos de *S. pneumoniae*. (Ho & Ip, 2019). El polisacárido capsular es inmunológicamente diferente en cada uno de los serotipos. El polisacárido C que aparece en la pared de *S. pneumoniae* puede detectarse en la orina y en líquido cefalorraquídeo (LCR), lo que lo hace una prueba diagnóstica útil para identificar infecciones por neumococos (Carroll et al., 2016). Los neumococos son α -hemolíticos en el agar sangre y su proliferación mejora con la adición de dióxido de carbono (CO_2) al 5 a 10 por ciento. Su crecimiento en agar sangre, junto con la inhibición del crecimiento con optoquina, permite el diagnóstico y diferenciación de neumococos y estreptococos (Fig. 4).

Impacto de las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* multirresistentes

El neumococo es un patógeno causante de un gran número de infecciones (neumonía, sinusitis, peritonitis, otitis, bronquitis) y de procesos invasivos severos (meningitis, bacteriemia) (Fig. 5). A nivel mundial, *S. pneumoniae* sigue siendo el patógeno bacteriano más importante responsable de la Neumonía Asociada a la Comunidad (NAC), a pesar del uso generalizado de vacunas en la prevención de la enfermedad neumocócica. Además, los neumococos resistentes a los antimicrobianos se han convertido en un relevante problema de salud pública en todo el mundo durante las últimas tres décadas; debido en gran parte a la diseminación de clones resistentes a múltiples antibióticos. (Cornick & Bentley, 2012). Numerosos estudios han demostrado que la introducción de vacunas neumocócicas conjugadas (PCV-Pneumococcal Conjugate Vaccine) han dado lugar a cambios en la epidemiología de las enfermedades neumocócicas. Las tasas de la Enfermedad Neumocócica Invasiva (ENI) se han reducido significativamente tanto en la población infantil como en la población anciana después de la introducción de las PCVs a través de la inmunidad directa e indirecta; sin embargo, se han detectado neumococos resistentes a los antimicrobianos correspondientes a los serotipos no cubiertos por las vacunas (Kim et al., 2020).

Los estudios que han examinado la susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *S. pneumoniae* provenientes de 47 centros médicos en los Estados Unidos, revelaron que la resistencia a la eritromicina aumentó del 41,6% al 46,6% en 2016. Estos datos coincidieron con los estudios europeos en el que se observó una NAC neumocócica en adultos de alta carga a pesar del uso de vacunas (Ho & Ip, 2019). En Brasil, un estudio detectó que la resistencia a la penicilina y a la ceftriaxona disminuyó en los tres años posteriores a la introducción de una vacuna neumocócica conjugada decavalente (PCV10), en comparación con los años previos. Sin embargo, la resistencia a estos mismos antibióticos aumentó entre 2014 y 2016; y nuevamente de 2017 a 2019, especialmente entre los niños de menos de 5 años de edad, con meningitis (penicilina, 53,9%; ceftriaxona, 28,0%). La resistencia a múltiples fármacos alcanzó el 25% entre 2017 y 2019. (Brandileone et al., 2021). Un estudio llevado a cabo en adultos mayores de 50 años en México reveló que la prevalencia de colonización por *Streptococcus pneumoniae* fue del 21,6%. Todos los aislamientos fueron sensibles a la ceftriaxona y el 52,8% de los aislamientos mostraron concentraciones inhibitorias mínimas de penicilina $\geq 0,12$ mg / L. Este estudio también reveló la presencia de serotipos no incluidos en ninguna de las vacunas antineumocócicas existentes (Espinosa de los Monteros-Pérez et al., 2019).



Figura 4. Alfa-hemólisis por *Streptococcus pneumoniae* en agar Columbia adicionado con sangre de caballo (Reading, 2011)

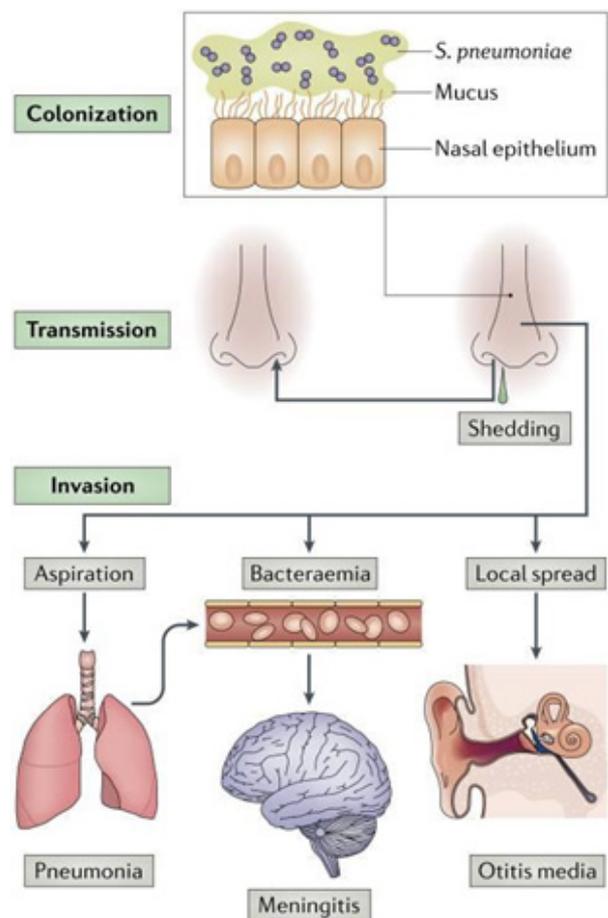


Figura 5. Ciclo de vida de *Streptococcus pneumoniae* y la patogénesis de la enfermedad pneumocócica. *S. pneumoniae* coloniza la mucosa del tracto respiratorio superior; esta es la etapa que permite la invasión, tanto a otros individuos al resto del cuerpo. Los portadores diseminan *S. pneumoniae* por medio de las secreciones nasales. La diseminación más allá del epitelio nasal, hacia el interior del hospedero, ya sea a través de la aspiración, bacteriemia, o propagación local, produce infecciones invasivas tales como neumonía, meningitis u otitis media (Weiser et al., 2018).

CONCLUSIÓN

En la actualidad, la resistencia a los compuestos antimicrobianos es uno de los problemas de salud pública más serios que se presentan, tanto por las elevadas tasas de resistencia observadas en las bacterias que son causa de infecciones comunes, así como por la complejidad de las consecuencias. Los estudios que se han llevado a cabo sobre la resistencia microbiana a los antibióticos incluyen estudios epidemiológicos, bioquímicos, y genéticos. Se han estudiado los mecanismos de diseminación de poblaciones microbianas multidrogorresistentes, los mecanismos bioquímicos y genéticos de resistencia, así como también se ha llevado a cabo la búsqueda de nuevos compuestos con actividad antimicrobiana. Toda la información de la que disponemos, sobre los mecanismos de resistencia que las bacterias están adquiriendo para sobrevivir a las diferentes presiones ejercidas por el uso de antibióticos únicamente recalca el hecho de que las terapias utilizadas actualmente para contrarrestar las infecciones de origen bacteriano ya no están siendo efectivas. Se denota la urgencia e importancia de encontrar nuevas alternativas terapéuticas para combatir las infecciones nosocomiales, así como aquellas provocadas por bacterias multidrogorresistentes. No deja de ser importante mencionar que, para evitar la propagación y generación de bacterias multidrogorresistentes, la prescripción de antibióticos debe ser efectuada por un médico certificado, siendo muy importante el respetar las pautas y dosis recomendadas y evitar, sobre todo, la automedicación. La vigilancia de la susceptibilidad bacteriana es fundamental en las políticas de terapias que involucren el empleo de antibióticos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores de la presente agradecen al Dr. Enrique González Vergara por compartir sus conocimientos, guiarnos en la construcción del mismo y por la inspiración a divulgar conocimiento científico. Agradecemos especialmente por la sabiduría y experiencia de tantos años compartida con nosotros, sin su dedicación y compromiso no habría sido posible la realización de este artículo.

REFERENCIAS

- Allegranzi, B., Nejad, S. B., Combescure, C., Graafmans, W., Attar, H., Donaldson, L., & Pittet, D. (2011). Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 377 (9761). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61458-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61458-4).
- Blasi, F., Mantero, M., Santus, P., & Tarsia, P. (2012). Understanding the burden of pneumococcal disease in adults. *Clinical Microbiology and Infection*, 18:7-14. DOI:10.1111/j.1469-0691.2012.03937.x.
- Boswihi, S. S., & Udo, E. E. (2018). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : An update on the epidemiology, treatment options and infection control. *Current Medicine Research and Practice*, 8 (1), 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.cmrp.2018.01.001>.
- Brandileone, M. C. D. C., Almeida, S. C. G., Bokermann, S., Minamisava, R., Berezin, E. N., Harrison, L. H., & De Andrade, A. L. S. S. (2021). Dynamics of antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* following PCV10 introduction in Brazil: Nationwide surveillance from 2007 to 2019. *Vaccine*, 39 (23), 3207–3215. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.02.063>.
- Butler, C.C., Hillier, S., Roberts, Z., Dunstan, F., Howard, A., & Palmer, S. (2006). Antibiotic-resistant infections in primary care are symptomatic for longer and increase workload: outcomes for patients with *E.coli* UTIs. *Br J Gen Pract*. 56 (530): 686-692.
- Carroll, K. C., Hobden, J. A., Miller, S., Morse, S. A., Mietzner, T. A., Detrick, B., Mitchell, T. G., McKerrow, J. H., & Sakanari, J. A. (2016). *Microbiología Médica* (27th ed.). McGraw Hill Education.
- Challagundla, L., Reyes, J., Rafiqullah, I., Sordelli, D. O., Echaniz-Aviles, G., Velazquez-Meza, M. E., Castillo-Ramírez, S., Fittipaldi, N., Feldgarden, M., Chapman, S. B., Calderwood, M. S., Carvajal, L. P., Rincon, S., Hanson, B., Planet, P. J., Arias, C. A., Diaz, L., & Robinson, D. A. (2018). Phylogenomic classification and the evolution of Clonal complex 5 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the Western Hemisphere. *Frontiers in Microbiology*, 9(AUG), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01901>.
- Cloekaert, A., Zygmunt, M. S., & Doublet, B. (2017). Editorial: Genetics of Acquired Antimicrobial Resistance in Animal and Zoonotic Pathogens. *Frontiers in Microbiology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02428>.
- Cornick, J. E., & Bentley, S. D. (2012). *Streptococcus pneumoniae*: The evolution of antimicrobial resistance to beta-lactams, fluoroquinolones and macrolides. *Microbes and Infection*, 14(7–8), 573–583. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2012.01.012>.
- Dadgostar P. (2019). Antimicrobial Resistance: Implications and Costs. *Infection and drug resistance*, 12, 3903–3910. <https://doi.org/10.2147/IDR.S234610>.
- Edwards, A.M., & Massey, R.C. (2011). How does *Staphylococcus aureus* escape the bloodstream? *Trends in Microbiology*. 19 (4) ,184-190. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2010.12.005>.
- Espinosa de los Monteros-Pérez, L. E., Jiménez-Juárez, R. N., Gómez-Barreto, D., & Navas-Villar, C. F. (2019). *Streptococcus pneumoniae*: prevalence in nasopharyngeal carriers of more than 50-years-old, in a Mexican

REFERENCIAS

rural community. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 37(1), 41–44. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.03.008>.

European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017, Stockholm; 2018. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2018>.

Falagas, M. E., Kopterides, P., & Siempos, I. I. (2006). Attributable Mortality of *Acinetobacter baumannii* Infection among Critically Ill Patients. *Clinical Infectious Diseases*, 43(3). <https://doi.org/10.1086/505599>.

Feßler, A. T., Li, J., Kadlec, K., Wang, Y., & Schwarz, S. (2018). Chapter 4: Antimicrobial Resistance Properties of *Staphylococcus aureus*. In *Staphylococcus aureus* (Issue 2). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-809671-0.00004-8>.

Founou, R. C., Founou, L.L., & Essack, S. Y. (2017). Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*.12: e0189621. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189621>.

Grace, D., & Fetsch, A. (2018). Chapter 1: *Staphylococcus aureus*—A Foodborne Pathogen: Epidemiology, Detection, Characterization, Prevention, and Control: An Overview. In *Staphylococcus aureus*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-809671-0.00001-2>.

Hiramatsu, K., Katayama, Y., Matsuo, M., Sasaki, T., Morimoto, Y., Sekiguchi, A., & Baba, T. (2014). Multi-drug-resistant *Staphylococcus aureus* and future chemotherapy. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 20(10) 593-601. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2014.08.001>.

Ho, J., & Ip, M. (2019). Antibiotic-Resistant Community-Acquired Bacterial Pneumonia. *Infectious Disease Clinics of North America*, 33(4), 1087–1103. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.07.002>.

Huttner, A., Harbarth, S., Carlet, J., Cosgrove, S., Goossens, H., Holmes, A., Jarlier, V., Voss, A., & Pittet, D. (2013). Antimicrobial resistance: a global view from the 2013 World Healthcare-Associated Infections Forum. *Antimicrob. Resist. Infect. Control*. 18 (2):31. <https://doi.org/10.1186/2047-2994-2-31>.

Jernigan, J. A., Hatfield, K. M., Wolford, H., Nelson, R. E., Olubajo, B., Reddy, S. C., McCarthy, N., Paul, P., McDonald, L. C., Kallen, A., Fiore, A., Craig, M., & Baggs, J. (2020). Multidrug-Resistant Bacterial Infections in U.S. Hospitalized Patients, 2012–2017. *New England Journal of Medicine*, 382(14). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914433>.

Joo, E. J., Park, D. A., Kang, C. I., Chung, D. R. Song, J. H., Lee, S. M., & Peck, K. R. 2019. Reevaluation of the impact of methicillin-resistance on outcomes in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis. *Korean J. Intern. Med.* 34 (6): 1347-1362. <https://doi.org/10.3904/kjim.2017.098>.

Kim, S. H., Chung, D. R., Song, J. H., Baek, J. Y., Thamlikitkul, V., Wang, H., Carlos, C., Ahmad, N., Arushothy, R., Tan, S. H., Lye, D., Kang, C. I., Ko, K. S., & Peck, K. R. (2020). Changes in serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from adult patients in Asia: Emergence of drug-resistant non-vaccine serotypes. *Vaccine*, 38 (38), 6065–6073. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.09.065>.

REFERENCIAS

- Leme, R. C. P., Bispo, P. J. M., & Salles, M. J. (2021). Community-genotype methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections in Latin America: a systematic review. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 25 (1), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101539>.
- Ling, M. L., Apisarnthanarak, A., & Madriaga, G. (2015). The Burden of Healthcare-Associated Infections in Southeast Asia: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 60 (11). <https://doi.org/10.1093/cid/civ095>.
- Magill, S. S., Edwards, J. R., Bamberg, W., Beldavs, Z. G., Dumyati, G., Kainer, M. A., Lynfield, R., Maloney, M., McAllister-Hollod, L., Nadle, J., Ray, S. M., Thompson, D. L., Wilson, L. E., & Fridkin, S. K. (2014). Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care–Associated Infections. *New England Journal of Medicine*, 370 (13). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306801>.
- Magill, S. S., O’Leary, E., Janelle, S. J., Thompson, D. L., Dumyati, G., Nadle, J., Wilson, L. E., Kainer, M. A., Lynfield, R., Greissman, S., Ray, S. M., Beldavs, Z., Gross, C., Bamberg, W., Sievers, M., Concannon, C., Buhr, N., Warnke, L., et al. (2018). Changes in Prevalence of Health Care–Associated Infections in U.S. Hospitals. *New England Journal of Medicine*, 379 (18). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801550>.
- Moreno-Mochi, P., Vargas, J. M., Vivaldo, S., Bottiglieri, M., López, C., Mochi, S., Cobos, M., Castillo, M., del Campo, R., & Jure, M. A. (2020). Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from different population groups in Argentina. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 23, 82–86. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.07.016>.
- Niek, W. K., Teh, C. S. J., Idris, N., Sit, P. S., Lee, Y. Q., Thong, K. L., & Sri La Sri Ponnampalavanar, S. (2020). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia, 2003–2015: Comparative evaluation of changing trends in molecular epidemiology and clinical outcomes of infections. *Infection, Genetics and Evolution*, 85 (September), 104567. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104567>.
- Onanuga, A., & Temedie, T.C. (2011). Multidrug-resistant intestinal *Staphylococcus aureus* among self-medicated healthy adults in Amassoma, South-South, Nigeria. *Journal of Health, Population, and Nutrition*. 29 (5): 446–453. <https://doi.org/10.3329/jhpn.v29i5.8898>.
- Organización Panamericana de la Salud (2021). Patógenos multirresistentes que son prioritarios para la OMS. <https://www.paho.org/es/noticias/4-3-2021-patogenos-multirresistentes-que-son-prioritarios-para-oms>.
- Pasachova-Garzón J, Ramírez-Martínez S, & Muñoz-Molina L. (2019). *Staphylococcus aureus*: generalidades, mecanismos de patogenicidad y colonización celular. *NOVA*.17 (32): 25-38.
- Reading, N. (2011). *Streptococcus pneumoniae* creciendo en agar columbia nutrido con sangre de caballo. Hemólisis alfa. Cepa mucoide aislado de la conjuntiva de un niño de seis semanas de edad. [Photograph]. Flickr. <https://www.flickr.com/photos/nathanreading/6002927374> 2011.
- Roy, R., Tiwari, M., Donelli, G., & Tiwari, V. (2018). Strategies for combating bacterial biofilms: A focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action. *Virulence*. 2018 Jan 1;9(1):522-554. <https://doi.org/10.10>

REFERENCIAS

80/21505594.2017.1313372.

Sievert, D. M., Ricks, P., Edwards, J. R., Schneider, A., Patel, J., Srinivasan, A., Kallen, A., Limbago, B., & Fridkin, S. (2013). Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare-Associated Infections Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 34 (1). <https://doi.org/10.1086/668770>.

Sikora A, & Zahra F. Nosocomial Infections. [Updated 2021 Aug 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559312/>.

Suetens, C., Latour, K., Kärki, T., Ricchizzi, E., Kinross, P., Moro, M. L., Jans, B., Hopkins, S., Hansen, S., Lyytikäinen, O., Reilly, J., Deptula, A., Zingg, W., Plachouras, D., & Monnet, D. L. (2018). Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Eurosurveillance*, 23 (46). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.46.1800516>.

Torres-Caycedo, M. I., Castro-Gutiérrez, L. T., Prada-Quiroga, C. F., & López-Velandia, D. P. (2019). Resistencia a antibióticos: Origen, evolución e infecciones asociadas a la atención en salud. *Salud Uninorte*, 34 (2). <https://doi.org/10.14482/sun.34.2.615.32>.

Treulen, F. F., Salcedo, G. E., Garrido, F. I., Morales, C. E., Paz, E., Felmer, R. (2019). Antimicrobial activity of *Luma apiculata* against resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae*. *Pure Appl. Biol.*, 8(3): 1962-1974. <http://dx.doi.org/10.19045/bspab.2019.80140>.

Varon, E., Mainardi, J. L., & Gutmann, L. (2010). *Streptococcus pneumoniae*: still a major pathogen. *Clinical Microbiology and Infection*. 16 (5). <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03190.x>.

Velázquez-Acosta C, Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P. (2018). Multidrug resistance E-ESKAPE strains isolated from blood cultures in patients with cancer. *Salud Pública Méx.*; 60:151-157. <https://doi.org/10.21149/8767>.

Vincent, J. D., Rello, J., Marshall, J., Silva, E., Anzueto, A., Martin, C. D., Moreno, R., Lipman, J., Gomersall, C. Sakr, Y., Reinhart, K. (2009). International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*, 302(21). <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1754>.

Weiser, J. N., Ferreira, D. M. & Paton, J. C. *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. *Nat. Rev. Microbiol.* 16, 355–367 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0001-8>.

Xochihua-Díaz L., Ortiz-Ibarra F. J., González-Saldaña, N., Rodríguez-Barragán, E., Luévanos-Velázquez, A., Merlo-Palomera, M., Rodríguez-Muñoz, L., Treviño-Valdez, P. (2021). *Streptococcus pneumoniae*: recomendaciones de un panel de expertos, AMIP 2020. *Rev. Latin. Infect. Pediatr.* 34(1):17-19. <https://doi.org/10.35366/99822>.

Zhang, H., Zheng, Y., Gao, H., Xu, P., Wang, M., Li, A., Miao, M., Xie, X., Deng, Y., Zhou, H., Du, H. (2016). Identification and characterization of *Staphylococcus aureus* strains with an incomplete hemolytic phenotype *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 6(146): 1-7. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00146>