

Vigilancia de la resistencia a los antibióticos de agentes enteropatógenos en América Latina, 1996-2005

Surveillance of antibiotic resistance in enteropathogens in Latin America, 1996-2005

Jeannete Zurita¹

¹Médica Microbióloga, Servicio de Microbiología y Tuberculosis, Hospital Vozandes, Villalengua OE2-37, Quito, Ecuador.

Rev Panam Infectol 2008;10 (4 Supl 1):S47-55

Resumen

Pese a que hay mucha información sobre resistencia a los antibióticos de los agentes enteropatógenos en América Latina, no existe un trabajo que dé un panorama global de la situación de la resistencia de estos microorganismos en la Región. Por lo tanto, el objetivo de este análisis es presentar los datos de la vigilancia de la resistencia a los antibióticos de los aislamientos de *Shigella*, *Salmonella* y *Vibrio cholerae* durante el período de 1996 a 2005 en la Región de las Américas.

Se analizaron los datos correspondientes a la vigilancia de la resistencia de las bacterias mencionadas aisladas consecutivamente de muestras provenientes de pacientes que acuden a diversos servicios de salud de los 20 países que actualmente conforman la Red de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos. Se presenta una descripción de la red y las normas que la regulan, así como los resultados de las pruebas de susceptibilidad de los aislamientos de *Shigella* y *Salmonella* a ampicilina, cloranfenicol, trimetoprima-sulfametoxazol, ciprofloxacina y cefalosporinas de tercera generación, y de los aislamientos de *Vibrio cholerae* a ampicilina, cloranfenicol, trimetoprima-sulfametoxazol, ciprofloxacina, tetraciclina y nitrofurantoina.

Palabras clave: Antimicrobianos, Resistencia, *Shigella*, *Salmonella*, *Vibrio*.

Abstract

Although there is a great deal of information about the antibiotic resistance of enteropathogenic agents in Latin America, there is no study that provides an overview of the situation as regards the resistance of these microorganisms in the Region. Therefore, the objective of this analysis is to present the surveillance data on antibiotic resistance of *Shigella*, *Salmonella*, and *Vibrio cholerae* isolates during the period from 1996 to 2005 in the Region of the Americas.

Surveillance data on the resistance of isolates of the aforementioned bacteria from consecutive patient samples were analyzed. Patients were from several different health care facilities in 20 countries that are currently reporting to the Latin American Antimicrobial Resistance

Surveillance Network. A description of the network and its regulatory standards is provided. The results of the tests conducted to determine the sensitivity of *Shigella* and *Salmonella* isolates to ampicillin, chloramphenicol, trimethoprim-sulfamethoxazole, ciprofloxacin, and third-generation cephalosporins, and of *Vibrio cholerae* isolates to ampicillin, chloramphenicol, trimethoprim-sulfamethoxazole, ciprofloxacin, tetracycline, and nitrofurantoin are also shown.

Key words: Antimicrobials, Resistance, *Shigella*, *Salmonella*, *Vibrio*.

Introducción

En 1995, reconociendo la importancia de la resistencia a los antibióticos como problema de salud emergente, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) fortaleció sus actividades en ese tema, y a partir de 1996 auspició el desarrollo de una red de vigilancia de la susceptibilidad a los antibióticos de cepas de *Salmonella*, *Shigella* y *Vibrio cholerae* en la Región de las Américas. La red se inició con ocho países, cuyos laboratorios de referencia empezaron a compartir su información. Un año después, ingresaron cinco países más y, para 2000, la vigilancia se había ampliado a otras especies y 19 países de América formaban parte del programa: 10 de América del Sur, 6 de América Central, además de Cuba, México, República Dominicana. También se incluyeron datos notificados por el Caribe de habla inglesa como un todo.⁽¹⁾ Este número de países se ha mantenido estable hasta la fecha.

Según el Plan Regional de Acción para Combatir las Enfermedades Nuevas, Emergentes y Re-emergentes en las Américas, las tres especies de bacterias enteropatógenas mencionadas "son importantes agentes etiológicos de diarreas que, en ocasiones, podrían requerir tratamiento antibiótico [...] su presentación epidémica confiere al problema una dimensión de salud pública; [...] tiene importancia en la contaminación de alimentos, a veces en la propia fuente debido a la infección de los animales de granja, y transforma un problema médico individual en un problema epidemiológico con implicaciones económicas y sociales graves. Lo mismo ocurre cuando estos agentes etiológicos causan brotes en países que obtienen recursos del turismo."⁽²⁾

La vigilancia de la resistencia a los antibióticos en América Latina cuenta con la cooperación técnica del Laboratorio Nacional de Patógenos Entéricos de Canadá (LNPE) y el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI) de la ANLIS Malbrán de la Argentina. Desde un inicio, se llegó a un acuerdo sobre los microorganismos que serían objeto de la vigilancia, las técnicas y métodos que se utilizarían para llevarla a cabo, los tipos de datos que habría que recolectar y los programas para su manejo y análisis.

Si bien hay mucha información sobre resistencia a los antibióticos de los agentes enteropatógenos en América Latina, la mayoría de los trabajos publicados son de carácter puntual, en zonas geográficas específicas y abarcan períodos cortos. De lo que hemos revisado, no existe un trabajo que dé un panorama global de lo que sucede en la Región.

El objetivo de este análisis es presentar los datos de la vigilancia de la resistencia a los antibióticos de las bacterias ya mencionadas a lo largo del período de 1996 a 2005 en la Región de las Américas.

Materiales y método

Aislamientos de *Salmonella*, *Shigella* y *Vibrio cholerae*

Se analizaron los datos correspondientes a la vigilancia de la resistencia de cepas de *Salmonella* spp, *Shigella* spp. y *Vibrio cholerae* aisladas consecutivamente de muestras provenientes de pacientes que acuden a diversos servicios de salud de los países que conforman la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos. Los datos son enviados por los servicios al centro de referencia nacional de la red de vigilancia de cada país a través del sistema WHONET. Este último es un programa de computación elaborado especialmente para manejar los datos que surgen del trabajo habitual del laboratorio de microbiología y analizar los resultados de las pruebas de susceptibilidad de las bacterias a los antibióticos.⁽³⁾

Identificación de las cepas

Para la identificación de las cepas se utilizaron métodos estandarizados manuales o automatizados. La confirmación se hizo a nivel de especie por métodos serológicos.

Pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos

Las pruebas de sensibilidad se realizaron por el método de difusión por disco de Kirby-Bauer examinándose los siguientes antibióticos: ampicilina (AMP), cloranfenicol (CHL), trimetoprima-sulfametoxazol (SXT), ciprofloxacina (CIP), cefalosporinas de tercera generación (C3G), tetraciclina (TCY), nitrofurantoína (NIT) y ácido nalidíxico (NAL).

Centros centinela, centros de referencia y control de calidad

Los países participantes de la Red se comprometieron a establecer un centro que se desempeñara como coordinador de una red, que a su vez está constituida por instituciones centinela. En la mayoría de los países la red nacional es coordinada por un centro nacional de referencia especializado en la temática de la red.

Las funciones que deben cumplir los centros coordinadores nacionales son ⁽¹⁾ 1) organizar y coordinar la vigilancia de la susceptibilidad antimicrobiana de los

agentes patógenos de importancia en salud pública; 2) servir de institución de referencia y contrarreferencia, confirmando diagnósticos, realizando estudios complementarios y aclarando toda duda que surja de las actividades de los laboratorios participantes de la red nacional; 3) organizar y poner en práctica programas de control de calidad para asegurar la calidad de los diagnósticos y de la determinación de la susceptibilidad de los gérmenes a los antimicrobianos (dictar normas de garantía de calidad, supervisar para asegurar el cumplimiento de las normas, distribuir cepas ATCC [American Type Culture Collection] para garantía de calidad del antibiograma y aplicar programas de evaluación del desempeño a las instituciones participantes); 4) estandarizar las técnicas de diagnóstico, serotipificación y susceptibilidad a los antimicrobianos; 5) capacitar a los técnicos y profesionales de las instituciones participantes de la red; 6) organizar y mantener un banco de cepas, y 7) consolidar periódicamente la información provista por las instituciones centinela, analizarla y diseminarla.

La información que se genera e ingresa al sistema WHONET es útil en la medida en que sea veraz, para lo cual fue necesario fortalecer el control de calidad de las prácticas internas de cada laboratorio y contar con un sistema que permitiera evaluar periódicamente su desempeño. Esta última función está a cargo del LNPE y el INEI. Todos los centros han recibido visitas periódicas de evaluación en las que se confirma el cumplimiento de las normas de garantía de calidad, incluidas las del Instituto de Estándares de Laboratorio Clínico (Clinical Laboratory Standards Institute, CLSI), para la realización de antibiogramas por el método de Kirby-Bauer, y el uso periódico de cepas ATCC.

Notificación de los datos

Los representantes de los laboratorios nacionales acordaron que la resistencia de las cepas de *Shigella* se informaría por género y especie, y de no ser posible, se informaría como *Shigella* spp. En el caso de los aislamientos de *Salmonella*, se informarían los cinco serotipos más frecuentes, además de *Salmonella* Typhi, que siempre debe informarse aparte. Al inicio del programa de vigilancia se notificaban aislamientos de *Vibrio cholerae* O1, pero poco a poco el número de estos aislamientos fue disminuyendo, tanto que en los últimos años no se registraron casos de infección por ese agente. La información proporcionada por cada país es un consolidado nacional de la obtenida de diversos centros asistenciales geográficamente dispersos. La OPS elabora y publica un informe anual que incluye tanto los datos de la vigilancia de la resistencia como los de la evaluación externa del desempeño de los laboratorios, por país.

Los datos analizados en el presente artículo se obtuvieron del análisis de esos informes anuales y de otras fuentes bibliográficas.

Resultados

Los resultados de la vigilancia de la resistencia presentados aquí se expresan en porcentaje de aislamientos resistentes a los diferentes antibióticos, según género.

En el cuadro 1 se presenta el número de aislamientos de *Shigella* notificado por los centros de referencia nacional, según especie. La resistencia a ampicilina observada en las diversas especies de *Shigella* es variable, como se observa en la figura 1. Países como Argentina, Bolivia, Ecuador, México y Perú presentan una tendencia que varía poco a lo largo de los años y

Cuadro 1. Número de aislamientos de *Shigella notificado por los centros de referencia nacional, según especie, por país, 2002, 2004 y 2005**

País	<i>Shigella</i> spp			<i>S. flexneri</i>			<i>S. dysenteriae</i>			<i>S. boydii</i>			<i>S. sonnei</i>		
	2002	2004	2005	2002	2004	2005	2002	2004	2005	2002	2004	2005	2002	2004	2005
Argentina	1780	-	-	1291	2443	1234	-	-	-	-	-	-	447	851	372
Bolivia	923	360	241	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Brasil	127	-	-	-	29	-	-	-	-	-	-	-	-	13	-
Chile	16	8	21	159	164	140	5	4	1	3	24	32	60	133	213
Colombia	-	-	...	98	168	-	-	-	...	6	12	...	152	177	...
Costa Rica	474	-	...	255	200	97	-	-	...	2	-	2	176	161	186
Cuba	240	200	200	-	-	25	-	-	-	-	-	...	-	-	...
Ecuador	-	-	-	61	68	32	-	-	-	4	3	10	5	12	5
El Salvador	-	-	46	65	-	25	-	-	-	-	-	-	25	-	19
Guatemala	92	-	...	-	80	107	-	22	16	-	-	...	-	11	21
México	128	-	-	38	45	-	2	-	-	3	4	-	91	77	-
Nicaragua	79	-	-	68	16	-	1	1	-	-	1	-	10	13	-
Paraguay	558	-	...	391	317	246	3	7	1	-	-	-	182	336	267
Perú	-	-	...	136	131	116	12	9	5	19	39	20	45	95	69
Uruguay	-	27	-	-	-	2	-	-	...	-	-	...	-	-	4
Venezuela	-	-	...	135	24	226	-	-	1	2	4	11	196	61	121
Total	4417	595	508	2697	3685	2250	23	43	24	39	90	75	1389	1940	1277
Porcentaje	52	9	12	31	58	54	0,1	0,6	0,6	0,5	1,4	1,2	16	31	31

* El total de aislamientos de *Shigella* por año fue como sigue: 2002, 8.565; 2004, 6.353; 2005, 4.134. (No veo el asterisco en el cuadro); - Cantidad cero.; ... Sin información.

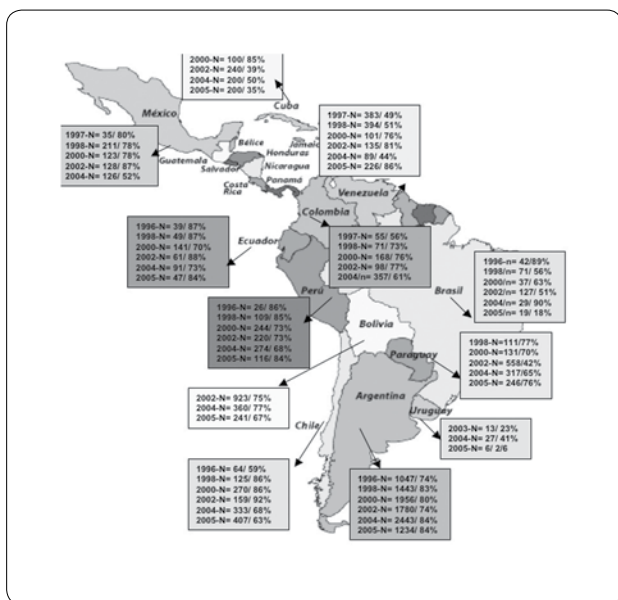


Figura 1. Resistencia de aislamientos de *Shigella* spp. a ampicilina, por país, 1996 a 2005.

N = número de aislamientos/porcentaje de resistencia

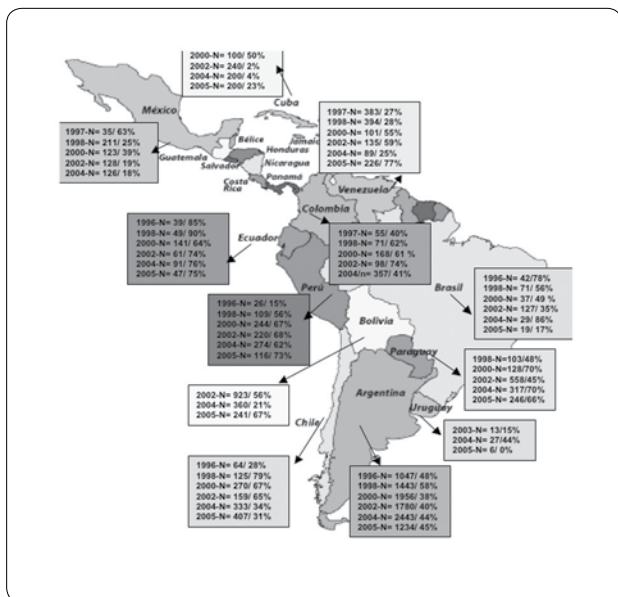


Figura 2. Resistencia de aislamientos de *Shigella* spp. a cloranfenicol, por país, 1996 a 2005.

N = número de aislamientos/porcentaje de resistencia

casi siempre está por encima de 70%. No obstante, en países como Brasil, Chile, Cuba, Nicaragua, Paraguay y Venezuela, la resistencia es muy variable a lo largo del tiempo y va desde 42% hasta más de 90% en ciertos países en algunos años. Uruguay es el país con la resistencia más baja a ampicilina, que fue de 23% en 2003 y 41% en 2004. Los países del Caribe de habla inglesa (Bahamas, Barbados, Jamaica, Santa Lucía y

Trinidad y Tabago), El Salvador, Panamá, Honduras y República Dominicana notifican un número muy pequeño de aislamientos, por lo que la información no se presta para este análisis.

La resistencia de los aislamientos de *Shigella* a cloranfenicol es menor que la observada frente a ampicilina y trimetoprima-sulfametoxazol. Por ejemplo, en México en 2004, se notificó una proporción de 18% de cepas resistentes a cloranfenicol y en Colombia, 41%. Por otra parte, en 2005, Argentina y Chile notificaron cifras de 45% y 31%, respectivamente. Hubo otros países, como Bolivia, Ecuador, Paraguay, Perú y Venezuela, con cifras más altas, incluso, por sobre 70% para el mismo año. En la figura 2 se presentan más datos sobre la resistencia a cloranfenicol.

La resistencia de las especies de *Shigella* a trimetoprima-sulfametoxazol (SXT), en forma general, sobrepasa de 60% en la mayoría de los países. Es más, en Chile, Colombia, Ecuador, Paraguay y Venezuela, la proporción de cepas resistentes es de más de 70%. Uruguay es el país con la tasa de resistencia más baja a trimetoprima-sulfametoxazol, con valores de 31% para 2003 y 26% para 2004 (Figura 3).

En cinco países de la Región se ha informado de resistencia a ciprofloxacina entre las especies de *Shigella* (Figura 4). El primer aislamiento de este tipo se informó en Costa Rica en 1996, donde 2% de 47 aislamientos resultaron resistentes a ciprofloxacina, que ha sido la única notificación de resistencia a esa quinolona. En 2002 cuatro países notificaron resistencia a ciprofloxacina: Guatemala, 1% de 92 aislamientos; El Salvador, 2% de 65 aislamientos; Bolivia, 1% de 923 aislamientos y Brasil, 1% de 127 aislamientos. Salvo Bolivia, que presentó 2% de resistencia en 2004 y 5% en 2005, en los demás países no se informó la presencia de cepas resistentes en ese último año.

Dado que para realizar el antibiograma en los países se utiliza ceftriaxona o cefotaxima se resolvió notificar la resistencia a cefalosporinas de tercera generación (C3G). A la fecha, tres países de la Región han informado este tipo de resistencia: Bolivia, donde se notificó por primera vez en 2002, hubo 3% de resistencia a cefotaxima entre 923 aislamientos de *Shigella* spp.; asimismo, hubo 3% de resistencia en 2004 (n = 360) y 7% en 2005 (n = 241). En El Salvador se registraron cuatro aislamientos de *Shigella flexneri* resistentes, de un total de 25 aislamientos durante 2005, y Cuba notificó 7% de resistencia a C3G entre 100 aislamientos en 2000, mientras que en 2002, de 240 aislamientos, 5% presentaron resistencia intermedia. No se notificó este tipo de resistencia en 2004 y 2005 en Cuba. Argentina, por

primera vez en 2005 notificó a la Red resistencia de aislamientos de *Shigella flexneri*, año en que 1% de un total de 1.234 aislamientos fueron resistentes.

En pocos países se ha notificado resistencia a nitrofurantoína, ácido nalidíxico y tetraciclina, por lo que no hay elementos suficientes para el análisis de estos antibióticos con respecto a cepas de *Shigella*.

En relación con los datos de aislamientos de *Salmonella*, la serotipificación se lleva a cabo en forma sistemática en Argentina, Brasil, Chile, Costa Rica, México y Venezuela. Lamentablemente, en el resto de los países esto se ve limitado por la escasa disponibilidad de antisueros en los centros de referencia, por lo que la mayoría de las cepas de *Salmonella* no han sido caracterizadas hasta nivel de especie. Las cinco serovariedades más frecuentes de los aislamientos humanos de esta bacteria se encuentran en el cuadro 2. La mayoría de los países informan con mayor frecuencia *S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *S. typhi*, y con menor frecuencia, *S. paratyphi*, *S. agona*, *S. Saint Paul* y otras. Los datos de resistencia que aquí se presentan son, en su mayoría, de *Salmonella* spp. En el cuadro 3, se observa que la resistencia de esta bacteria enteropatógena a ampicilina es baja en la mayoría de los países, y no sobrepasa de 10%. Sin embargo, en países como Argentina, Bolivia y Colombia, la resistencia puede llegar a superar 50%. Ecuador es el país que ha presentado la tasa de resistencia más baja a lo largo de los nueve años de vigilancia. En Chile, no se notificó resistencia a ampicilina en 1996, pero la proporción de cepas resistentes aumentó sistemáticamente a 3%, 5%, 6%, 10% y 17% para 1998, 2000, 2002, 2004 y 2005, respectivamente. En otros países, como Brasil y Paraguay, la resistencia se ha reducido notoriamente (cuadro 3). Si se analiza la resistencia a cloranfenicol y trimetoprima-sulfametoxazol, se observan resultados similares.

Al igual que en el caso de los aislamientos de *Shigella*, pocos países han notificado resistencia de cepas de *Salmonella* a nitrofurantoína, ácido nalidíxico y tetraciclina, por lo que no hay elementos suficientes para el análisis de estos antibióticos.

En la mayoría de los países no se ha registrado resistencia a ciprofloxacina y donde la hay no sobrepasa de 2%. Durante este período de vigilancia se registró resistencia a ciprofloxacina en Brasil en 1996; Paraguay en 1998 (no se ha vuelto a registrar resistencia a partir de ese año); Chile en 2000; Colombia y México en 2002, y Bolivia y Venezuela en 2004. En Bolivia se registró la resistencia más alta, de 6% en 2005 (cuadro 3).

Los datos de resistencia de los aislamientos de *Salmonella* a C3G se encuentran en la figura 5. Se ha notificado resistencia en Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, México, Paraguay, Uruguay y Vene-

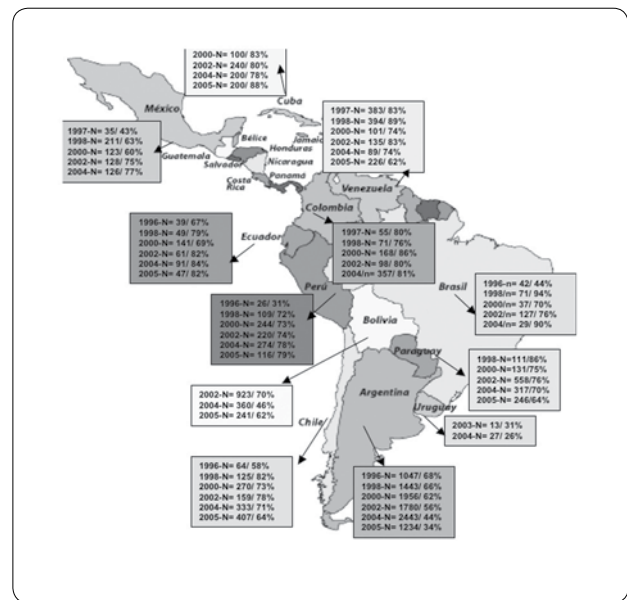


Figura 3. Resistencia de aislamientos de *Shigella* spp. a trimetoprima/sulfametoxazol, por país, 1996 a 2005.

N = número de aislamientos/porcentaje de resistencia

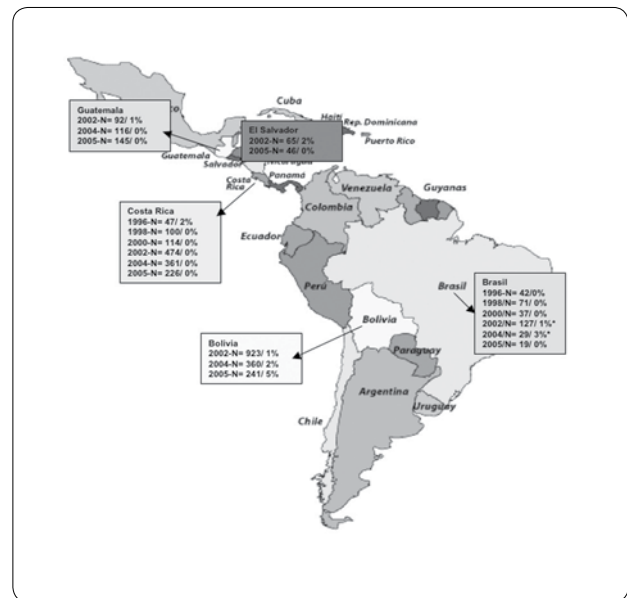


Figura 4. Resistencia y resistencia intermedia (*) de aislamientos de *Shigella* spp. a ciprofloxacina, por país y por año, 1996-2005.

N = número de aislamientos/porcentaje de resistencia

zuela. En Chile por primera vez en 2005 se notificó una resistencia de 0,1% entre un total de 836 aislamientos de *Salmonella*. La cepas se caracterizaron como BLEE+, serotipo *S. Heidelberg* (2) CTX-M+ y TEM+; *S. Stanley* (2) CTX-M+, *Salmonella* grupo B (3) CTX-M+. La serotipificación se hizo en el Instituto de Salud Pública de Chile.

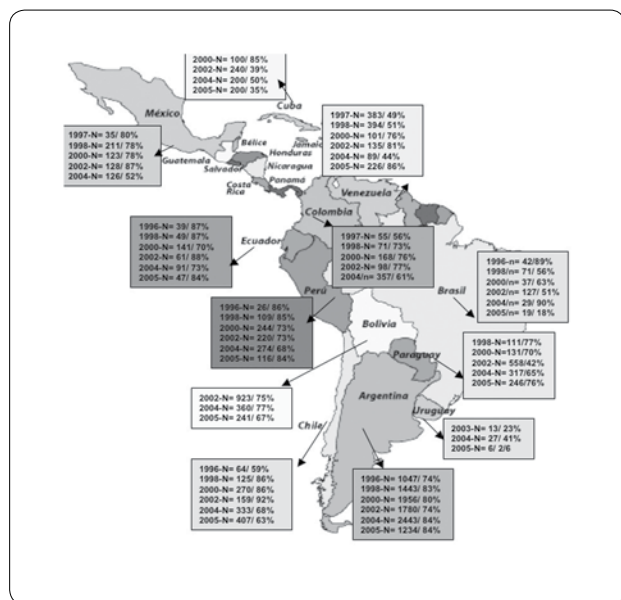


Figura 5. Resistencia y resistencia intermedia (*) de aislamientos de *Salmonella* spp a cefalosporinas de tercera generación, por país, 1996 a 2005.

**Cepas BLEE+, serotipo S. Heidelberg (2) CTX-M + y TEM +; S. Stanley (2) CTX-M+, S. Grupo B (3) CTX-M+.

Los datos de resistencia de los aislamientos de *Vibrio cholerae* se encuentran en el cuadro 4. Así, Chile notificó 21 aislamientos en 1998, todos sensibles a ampicilina, cloranfenicol, trimetoprima-sulfametoxazol y ciprofloxacina, mientras que en Perú, ese mismo año, se informó de 465 aislamientos con una resistencia de 4% a ampicilina, 0,4% a cloranfenicol, 7% a trimetoprima-sulfametoxazol, 3% a

tetraciclina y 37% a sulfametoxazol. No se presentó resistencia a ciprofloxacina en ese país. En 2000, no se registraron aislamientos de *Vibrio cholerae* O1, pero se informaron los patrones de resistencia para los aislamientos de *Vibrio* no O1 en México y Cuba en 2004 y en Perú en 2000. Cuando se conformó la red de vigilancia, en la mayor parte de los países ya no había casos de cólera, con excepción de México, donde se notificaron casos hasta 2004.

Discusión

Se estima que la población de América Latina es de aproximadamente 516 millones de habitantes, de los cuales unos 220 millones (43%) viven en la pobreza y 95 millones (18%) son indigentes.⁽⁴⁾ Las enfermedades diarreicas son un problema de gran magnitud en la región, y causan morbilidad y mortalidad considerables.⁽⁵⁾ Esto no es de extrañar si se considera que unos 100 millones de habitantes no cuentan con servicios básicos, 160 millones no disponen de agua potable y unos 218 millones no tienen acceso a un servicio de salud. La shigelosis es una enfermedad marcadora de pobreza, hacinamiento, malas condiciones de higiene personal, suministro de agua inadecuado, falta de disposición de excretas y desnutrición.⁽⁶⁾ Se estima que anualmente se presentan aproximadamente 165 millones de episodios de diarrea debidos a infección por cepas de *Shigella* spp. en el mundo, de los cuales más de 100 millones corresponden a países en vías de desarrollo. Asimismo, estas infecciones causan más de 1 millón de defunciones, de las que alrededor de 576.000 son de niños menores de 5 años de edad.⁽⁷⁾

Si la infección no se trata con antibióticos, ge-

Cuadro 2. Cinco serovariedades* más frecuentes de aislamientos humanos de *Salmonella*, por país, 2005

	Argentina†	Bolivia	Brasil†	Chile	Colombia††	Costa Rica	Cuba	Ecuador	El Salvador	Honduras	México	Paraguay	Perú	Uruguay	Venezuela
<i>Enteritidis</i>	142	-	140	119	70	7	42	3	-	8	144	80	50	9	24
<i>Typhimurium</i>	46	-	14	311	119	46	50	-	-	-	56	24	19	27	30
<i>Typhi</i>	-	77	-	103	15	-	8	11	33	2	-	-	17	-	-
<i>Paratyphi</i>	-	-	-	75	3	-	-	-	-	-	-	-	6	-	-
<i>Newport</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	24	-	5	-	-
<i>Oranienburg</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	29	-	-	-	-
<i>Cerro</i>	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-	-	-	7	-	-
<i>Montevideo</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9	-
<i>Agona</i>	27	-	3	-	-	-	-	-	-	-	40	-	-	1	-
<i>Panama</i>	-	-	2	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
<i>Grupo B</i>	-	-	-	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Infantis</i>	22	-	-	22	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	26
<i>Saint Paul</i>	-	-	15	18	-	-	-	-	-	-	-	9	-	-	56
<i>Dublin</i>	-	-	-	-	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Bardo-Newport</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	22
<i>Bardo</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	16
Spp.	469	97	-	-	25	81	200	6	131	3	-	-	-	-	-

* Guatemala (n = 52) y República Dominicana (n = 30) solo notificaron *Salmonella* spp.; †Datos de 2000; ††Datos de 2004; - Cantidad cero.

Cuadro 3. Porcentaje notificado de resistencia de aislamientos de *Salmonella* spp. a cuatro antibióticos, por país y por año, 1996-2005

País Año (n)	Antibiótico Porcentaje de resistencia				País Año (n)	Antibiótico Porcentaje de resistencia			
	AMP	CHL	SXT	CIP		AMP	CHL	SXT	CIP
Argentina					Ecuador				
1996 (333)	34	4	23	-	1996 (4)	-	-	-	-
1998 (678)	49	4	18	-	1998 (16)	-	-	-	-
2000 (469)	27	4	9	-	2000 (38)	3	-	3	-
2004 (237)	15	2	3	-	2002 (41)	-	-	-	-
2005 (152)	9	4	5	-	2004 (17)	6	-	6	-
Bolivia					2005 (20)	-	-	-	-
2002 (512)	57	7	21	-	México				
2004 (202)	52	6	42	6	1996 (163)	29	25	1	-
2005 (97)	58	10	24	6	1998 (1634)	8	2	7	-
Brasil					2000 (1722)	6	6	8	-
1996 (994)	4	5	4	3	2002 (1773)	9	10	12	2
1998 (1735)	2	2	2	1	2004 (600)	7	9	11	2
2000 (1598)	3	3	3	-	Perú				
2002 (528)	4	2	5	2	1996 (30)	3	-	10	-
2004 (140)	3	1	2	1	1998 (88)	1	1	1	-
2005 (145)	-	-	1	-	2000 (125)	2	-	2	-
Chile					2002 (49)	-	-	-	-
1996 (509)	-	-	-	-	2004 (49)	6	2	2	-
1998 (134)	3	-	2	-	2005 (50)	4	-	2	-
2000 (504)	5	4	1	2*	Uruguay				
2002 (745)	6	6	3	-	2003 (34)	3	-	-	-
2004 (773)	10	9	6	0	2004 (67)	9	-	-	-
2005 (838)	17	12	6	1	2005 (47)	-	2	1	-
Colombia					Venezuela				
1996 (92)	36	4	34	-	1997 (80)	...	-	8	...
1998 (105)	22	3	22	-	1998 (182)	6	2	7	-
2000 (152)	16	1	16	-	2000 (136)	4	0	2	-
2002 (55)	55	24	51	2*	2002 (302)	5	-	-	-
2004 (257)	40	23	13	-	2004 (198)	14	1	6	1
Cuba					2005 (174)	10	615	-	-
2000 (53)	5					
2002 (150)	16	17	5	-					
2004 (100)	8	4	7	-					
2005 (200)	10	4	15	-					

AMP = ampicilina; CHL = cloranfenicol; SXT = trimetoprima/sulfametoxazol; CIP = ciprofloxacino; *Resistencia intermedial; - Cantidad cero; ... Sin información.

neralmente puede durar entre un día y un mes, con un promedio de siete días. Aunque la mortalidad por shigelosis no es común, excepto en niños desnutridos y adultos mayores, es la infección entérica que genera el mayor número de hospitalizaciones.⁽⁷⁾ Las cuatro especies del género *Shigella* que causan todas las manifestaciones clínicas de esta enfermedad, que pueden ir desde diarrea acuosa hasta diarrea exudativa fulminante, son *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* y *S. sonnei*. La enfermedad más grave resulta de la infección causada por la especie *S. dysenteriae* tipo 1. Se considera que las cepas de *S. flexneri* son menos virulentas, mientras que las de *S. boydii* y *S. sonnei* generalmente causan episodios autolimitados de diarrea acuosa, con fiebre. No se ha establecido hasta el momento la razón por la cual en los países industrializados predominan las infecciones por cepas de *S. sonnei* y *S. boydii*, mientras que los aislamientos de *S. dysenteriae* y *S. flexneri* son característicos de los países en vías de desarrollo.^(8,9,10) Sin embargo, según los datos de la vigilancia correspondientes a 2004, la especie predominante en la región es *S. flexneri* (58% del total de aislamientos), seguida de *S. sonnei* (31%), *S. dysenteriae* (0,6%) y *S. boydii* (1,4%).

La utilidad de vigilar la resistencia de las especies de *Shigella* radica en el hecho de que está comprobado que el tratamiento antibiótico de esta disentería bacilar es eficaz, pues reduce la duración y la gravedad de los cuadros clínicos y puede prevenir la aparición de complicaciones graves. El tratamiento antibiótico adecuado de las infecciones causadas por cepas sensibles de *Shigella* ha probado ser eficaz en niños.^(11,12)

Debido a que la infección por cepas de *Shigella* es generalmente autolimitada y la resistencia a los antibióticos comúnmente se desarrolla en la población después del uso prolongado de esos medicamentos, algunos autores consideran que debería instaurarse tratamiento únicamente en casos de enfermedad grave.⁽¹³⁾ Sin embargo, considerando que la infección se transmite de persona a persona y que el individuo infectado o colonizado por esta bacteria es el principal reservorio de infección, por razones de salud pública, cada paciente con un cultivo de heces positivo o con un cuadro de disentería bacilar debería ser tratado. Además, el tratamiento antibiótico conduce a una mejoría del estado del niño enfermo y de los síntomas clínicos; reduce el período de diarrea y fiebre, y detiene en uno o dos días la excreción del microorganismo en las heces, con el consecuente beneficio epidemiológico.^(14,15) Asimismo, el tratamiento ayuda a prevenir las complicaciones sistémicas o extraintestinales, especialmente en el caso de pacientes inmunocomprometidos.

Se debe tener en cuenta que las infecciones por *S. sonnei* y *S. boydii* habitualmente producen diarrea acuosa de corta duración, por lo que probablemente no requieran tratamiento o deba definirse el tratamiento individualmente en cada caso. En cambio, las infecciones por cepas de *S. dysenteriae* y *S. flexneri* son generalmente graves y su tratamiento antibiótico es beneficioso.⁽¹¹⁾ Falta aún determinar el impacto del tratamiento antibiótico en la prevención de complicaciones tales como el síndrome urémico hemolítico, el megacolon tóxico y la bacteriemia.

Si bien se ha informado que el ácido nalidíxico ha tenido una eficacia de 70% a 80% en el tratamiento de la shigelosis, la introducción de ese antibiótico en la comunidad ha llevado a un rápido desarrollo de resistencia cromosómica a ese medicamento.⁽¹⁶⁾ Las cepas de *Shigella* spp. deben sufrir dos mutaciones para desarrollar resistencia a las quinolonas fluoradas, como ciprofloxacina, mientras que basta con una mutación para que surja resistencia a las quinolonas no fluoradas, como el ácido nalidíxico. Por lo tanto, limitar el uso de este último antibiótico ayudaría a preservar la eficacia de las fluoroquinolonas y mantener así un agente terapéutico potencial para el tratamiento de la shigelosis multiresistente. En el análisis de los datos para este artículo no se pudo determinar el grado de re-

Cuadro 4. Resistencia de aislamientos de *Vibrio cholerae* a diversos antibióticos, por fármaco y por país, alrededor de 1998

País	Año*	<i>Vibrio cholerae</i> O1 n	<i>Vibrio cholerae</i> no O1 n	Ampicilina	Cloranfenicol	Trimetoprima-sulfametoxazol	Ciprofloxacina	Tetraciclina	Nitrofurantoina
Argentina	1998	9		0/9	0/9	0/9	0/9	0/9	1/9
Brasil	1998	482		0,6	0	0,6	0	0,4	74
	2000	103		4	0	1	2	4	83
Chile	1998	21		0	0	0	0
Colombia	1998	112		2	2	2	0	2	...
Costa Rica	1996	37		37/37	37/37	37/37	37/37	37/37	...
Cuba	2000	0	50	14	4	16
	2004	0	65	35	6	11	0
México	1998	705		26	0	7	0,1	2	0
	1998	0	4609	24	0	5	0	2	0
	2004§	2		0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	...
	2004†	5		0/8	...	2/8	0/8	0/8	...
	2004	0	241	39	5	34	5	14	...
Nicaragua	1995	25		25/25	0/25	...	0/25	25/25	25/25
Perú	1998	465		4	0,4	7	0	3	37
	2000	0	10	20	0	20	0	10	...
Venezuela	1998	9		7/9	0	7/9	0	0	...

*Último año en que se notificaron aislamientos de *Vibrio cholerae* O1;

§ O1 Inaba †O1Gawa. ... Sin información.

sistencia al ácido nalidíxico, pues muy pocos países la informan, aunque se espera que esta situación cambie en 2006 y la mayoría de los países la notifiquen.

Existe un problema adicional causado por los recientes aislamientos de *S. flexneri* productores de betalactamasa de espectro extendido de tipo CTXM-2.⁽¹⁷⁾ Los datos de la vigilancia de la resistencia en la Región muestran que tres países han notificado resistencia a C3G (Argentina, Bolivia y El Salvador). La prevalencia de la resistencia de las cepas de *Shigella flexneri* productoras de beta lactamasas de espectro extendido es baja, pero es necesario mantener una vigilancia continua. Las betalactamasas de espectro extendido informadas en Argentina corresponden a PER-2, CTX-M-2 o TOHO-1 y SHV-2.

Debido a que los patrones de resistencia a los antibióticos cambian constantemente, es importante mantener el monitoreo de la sensibilidad a esos fármacos entre las cepas de *Shigella* para poder guiar adecuadamente el tratamiento empírico de los cuadros disintéricos.⁽¹⁸⁾ Además, el tratamiento de la shigelosis es fundamentalmente empírico, debido a que en la mayoría de los países en vías de desarrollo no siempre se dispone de recursos para realizar coprocultivos. Tampoco los médicos solicitan dichos análisis por la demora en obtener los resultados. Esto explica parcialmente que en países con un gran número de población, como México o Brasil, el número de aislamientos informados esté alrededor de 100 al año.

Anualmente, millones de personas sufren enfermedades diarreicas producidas por cepas de *Salmonella*. Esta enterobacteria puede causar infecciones graves, de alta letalidad, especialmente en pacientes inmunodeprimidos, niños y ancianos. A pesar de que

esta bacteria afecta predominantemente la lámina propia del intestino delgado, se ha informado de cepas de *S. typhimurium* que causan colitis con abscesos críticos y erosión y ulceración de la mucosa del colon, que resultan en la presencia de pus y sangre en las heces.^(19,20) Otras serovariedades de *Salmonella*, como *S. choleraesuis* y *S. paratyphi*, tienden a causar bacteriemia. Por lo general no se requiere tratamiento antimicrobiano, pero los pacientes gravemente enfermos con factores de riesgo relacionados con la diseminación extraintestinal deben ser tratados con antibióticos, ya sea quinolonas o cefalosporinas de tercera generación.

En la mayoría de los países de América Latina, la resistencia de las cepas de *Salmonella* aún es baja frente a cloranfenicol, ampicilina y trimetoprima-sulfametoxazol. Sin embargo, en Argentina, Bolivia y México, se ha notificado más de 30% de resistencia a ampicilina en algunos años. En Chile en 2005, se notificó por primera vez 0,1% de resistencia entre 836 aislamientos de *Salmonella*; las cepas resistentes se caracterizaron como de betalactamasas de espectro extendido, serotipo *S. Heidelberg* (2) CTX-M+ y TEM+; *S. Stanley* (2) CTX-M+, S grupo B (3) CTX-M+. La resistencia a quinolonas se mantiene baja en la mayoría los países aunque preocupan los datos de Bolivia, donde se registró una resistencia de 6% a esos antibióticos en 2005.

El agente causal del cólera, *Vibrio cholerae* O1, reapareció en forma epidémica en 1991 en la región de las Américas. Aunque este tipo de diarrea requiere tratamiento de rehidratación, cuando se trata de *V. cholerae* O1 y O139 únicamente, es indispensable tomar medidas inmediatas de control epidemiológico que permitan limitar la propagación de la enfermedad^(20,21,22) y conocer sus patrones de resistencia para determinar el tratamiento. Los países mantienen una vigilancia permanente de esta bacteria, que se notificó en la mayoría de los países hasta 1998.

La vigilancia es uno de los muchos componentes esenciales de una estrategia de control de la resistencia a los antibióticos. El programa descrito aquí ha permitido entender y explicar el fenómeno en la Región. La mayoría de las veces, el tratamiento del paciente es empírico, por lo tanto, la diseminación local del perfil de resistencia de los microorganismos objeto de la vigilancia es fundamental para hacer un uso racional de los antibióticos. Se espera que esta información relevante y oportuna lleve a poner en práctica estrategias e intervenciones sanitarias permanentes.

Financiamiento

La autora declara que no recibió financiamiento que cree conflicto de intereses.

Referencias

1. Informe anual regional de los países participantes en la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos. Washington, DC: OPS; 2003 (OPS/DPC/CD/284/03).
2. Plan Regional de Acción para Combatir las Enfermedades Infecciosas Nuevas, Emergentes y Re-emergentes en las Américas. Washington, DC: OPS; Documento OPS/HCP/HCT/95.060.
3. www.who.int/drugresistance/whonetsoftware/en/.
4. Centro Latinoamericano y Caribeño de Demografía. Boletín demográfico No 71. América Latina: Población por años calendario y edades simples, 1995-2005. Santiago de Chile: CELADE; 2003.
5. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* 2005;365(9465):1147-1152.
6. Zurita J. Etiología del síndrome diarreico en las distintas regiones del Ecuador. En: Fierro B, Ordoñez G, eds. *Biopatología Andina y Tropical Ecuatoriana*. Tomo II. Quito: Universidad Andina Simón Bolívar y Academia Ecuatoriana de Medicina; 1995.
7. Bennish M, Wojtyniak B. Mortality due to shigellosis: community and hospital data. *Rev Infect Dis* 1991;13:S245-S251.
8. Kostrzewski J, Stypulkowska-Misiurewicz H. Changes in the epidemiology of dysentery in Poland and the situation in Europe. *Arch Immunol Ther Exp* 1968;16:429.
9. Boyce JM, Hughes JM, Alim AR, et al. Patterns of *Shigella* infection in families in rural Bangladesh. *Am J Trop Med Hyg* 1982;31:1105-1107.
10. Gupta A, Polyak CS, Bishop RD, Sobel J, Mintz ED. Laboratory-confirmed shigellosis in the United States, 1989-2002: epidemiologic trends and pattern. *Clin Infect Dis* 2004;38:1372-1377.
11. Shkenasi S, Cleary T. Antibiotic treatment of bacterial gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:140-148.
12. Zimbabwe, Bangladesh, South Africa (Zimbasa) Dysentery Study Group. Multicenter, randomized, double blind trial of short course versus standard course oral ciprofloxacin for *Shigella dysenteriae* type I in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1136-1141.
13. Weissman J, Gangarosa E, DupPont H, et al. Changing needs in antimicrobial therapy of shigellosis. *J Infect Dis* 1973;127:611.
14. Hale TL, Formal SB. Pathogenesis of *Shigella* infections. *Pathol Immunol Res* 1987;6:117-127.
15. Fasano A. Cellular Microbiology: How enteric pathogens socialize with their intestinal host. *ASM News* 1997;63:259-265.
16. Buchbinder M, Webb JC, Anderson LV, McCabe WR. Laboratory studies and clinical pharmacology of nalidixic acid (WIN 18, 320). *Antimicrob Agents Chemother* 1962;308-317.
17. Sanders CC, Sanders WE Jr, Goering RV, Werner V. Selection of multiple antibiotic resistance by quinolones, beta-lactams and aminoglycosides with special reference to cross-resistance between unrelated drug classes. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;26:797-801.
18. Bennish L, Salam MA, Hossain MA, et al. Antimicrobial resistance of *Shigella* isolates in Bangladesh, 1983-1990: Increasing frequency of strains multiply resistant to ampicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole, and nalidixic acid. *Clin Infect Dis* 1992;14:1055-1060.
19. Radsel-Medvescek A, Zargi R, Acko M, et al. Colony involvement in salmonellosis. *Lancet* 1977;1:601.
20. Guthmann JP. Epidemic cholera in Latin America: spread and routes of transmission. *J Trop Med Hyg* 1995;98:419-427.
21. Kelly MT, Hickman-Brenner FW, Farmer JJ III. *Vibrio*. En: Balows A, Hausler NJ, Jr., Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington, DC: ASM Press; 1991. pp. 384-395.

Correspondencia:

Jeannete Zurita

Hospital Vozandes

Villalengua OE2-37

Fax 593-2-2265

Quito - Ecuador.

e-mail: jzurita@hcjb.org.ec