

Infecciones por grampositivos: ¿necesitamos nuevos agentes antimicrobianos?

Carlos Pigrau Serrallach^a y Emilio Pérez-Trallero^b

^aServicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

^bServicio de Microbiología. Hospital Donostia. San Sebastián. España.

La aparición del primer caso de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) en el año 1960 se siguió de unos porcentajes bajos de infección por este microorganismo hasta finales de 1980, en que se incrementó dramáticamente su incidencia y, en consecuencia, el uso de vancomicina, un producto purificado obtenido de una bacteria aislada en 1952 en Borneo, *Streptomyces orientalis*¹. Aunque se utilizaron otros antibióticos, como cotrimoxazol y clindamicina, en el tratamiento de las infecciones por SARM, la vancomicina paso a ser el fármaco de elección.

Es conocido que la vancomicina es menos eficaz que los betalactámicos en el tratamiento de las bacteriemias y endocarditis por *S. aureus* sensible a la meticilina (SASM)². La descripción de los primeros casos de infecciones causadas por cepas con susceptibilidad intermedia a la vancomicina (VISA), hace una década en Japón, y el fracaso del tratamiento frente a éstas con vancomicina, unido a la descripción de infecciones por cepas de SARM resistentes a la vancomicina, constituyeron motivos adicionales de preocupación, aunque afortunadamente, hasta la actualidad ha sido un fenómeno aislado. Debido a que la actividad de la teicoplanina también está disminuida, a estas cepas también se las conoce como GISA (G de glucopeptidos). La incorporación de nuevos glucopeptidos (dalbavancina y telavancina), cuya actividad es mayor frente a estas cepas pero cuya concentración mínima inhibitoria (CMI) también se encuentra aumentada respecto a las cepas sensibles, dificulta la elección de una u otra denominación hasta que se disponga de los puntos de corte definitivos. Además del problema de las VISA o GISA, en los últimos años se ha observado un incremento de las infecciones causadas por cepas heterorresistentes a la vancomicina (hVISA o hGISA), cuya detección es difícil, ya que cepas sensibles y heterorresistentes pueden presentar CMI de vancomicina de 1-2 $\mu\text{g/ml}$. Las subpoblaciones resistentes de las cepas heterorresistentes pueden ser detectadas, no sin cierta dificultad, mediante MH agar con 5 $\mu\text{g/ml}$ de teicoplanina o BHI agar con 6 $\mu\text{g/ml}$ de vancomicina. Esta heterorresistencia se ha asociado con unas menores tasas de curación con vancomicina³⁻⁵ y cuya frecuencia parece ir aumentando⁶. El Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) de Estados Unidos, desde el año 2006 ha cambiado el punto de corte de sensibilidad de *S. aureus* frente a la vancomicina de ≤ 4 a

≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ ^{7,8} y se han revaluado los parámetros farmacodinámicos^{4,5}, por lo que algunos autores aconsejan aumentar las dosis hasta alcanzar unas concentraciones mínimas de vancomicina de 15 $\mu\text{g/ml}$ ^{9,10}. Sin embargo, la correlación entre las concentraciones mínimas elevadas y la eficacia aún no está clara¹¹, y en los pacientes con valores > 15 $\mu\text{g/ml}$ se incrementa sustancialmente la nefrotoxicidad de la vancomicina¹².

Los aspectos comentados con anterioridad han contribuido al desarrollo de nuevos agentes para tratar éstas y otras infecciones por cocos grampositivos, tales como linezolid, daptomicina, quinopristina/dalfopristina, tigeciclina, dalbavancina, telavancina, oritavancina y ceftobiprole. De igual modo, han favorecido la reintroducción de antibióticos clásicos como el cotrimoxazol, la clindamicina y las tetraciclinas, especialmente en las infecciones causadas por SARM de origen comunitario.

En este número monográfico hemos creído conveniente revisar los principales aspectos de las infecciones causadas por grampositivos, centrándonos en el papel de los nuevos antimicrobianos en el tratamiento de estas infecciones. En el primer capítulo se revisa la epidemiología de las infecciones por grampositivos multirresistentes, especialmente de las infecciones por SARM, y se analiza el papel del SARM adquirido en la comunidad¹³. Compartimos la opinión de Chaves Sánchez et al¹³ respecto a que hay una gran confusión derivada del término SARM comunitario («controversia en la definición»). El «SARM comunitario» de los norteamericanos es más un fenómeno que una definición y este concepto debería ser utilizado con precaución fuera de esa región geográfica. Este fenómeno americano, o situación epidemiológica peculiar, afectó sobre todo a jóvenes previamente sanos con antecedentes de uso de drogas por vía parenteral y/o encarcelamiento, y ocasionó sobre todo infecciones de la piel y los tejidos blandos. Lo más destacable de este fenómeno es que los SARM que lo ocasionan presentan unos factores de virulencia peculiares que los hacen especialmente patógenos. En este número monográfico hay varios artículos en los que se nombran estos factores de virulencia; de modo simplificado, a las cepas que los portan las designamos como cepas de SARM productoras de la leucocidina de Panton-Valentine (LPV). En uno de los anteriores artículos se revisan con gran acierto las manifestaciones clínicas más relevantes de los denominados SARM comunitarios, fundamentalmente, las infecciones de la piel y los tejidos blandos¹⁴. En Estados Unidos el SARM comunitario es el patógeno más común de las infecciones cutáneas¹³. Estos mismos autores revisan el papel de los nuevos antimicrobianos en el tratamiento de estas infecciones y la utilidad de antibióticos clásicos, como el cotrimoxazol, que habían quedado en el olvido¹⁵.

Correspondencia: Dr. E. Pérez-Trallero.
Servicio de Microbiología. Hospital Donostia.
Paseo Dr. Beguiristain s/n. 20014 San Sebastián. España.
Correo electrónico: mikrobiol@terra.es

En palabras de Chaves Sánchez et al «algunos autores proponen una definición de infección por SARM comunitaria basada en datos de epidemiología molecular que pueden ser más fiables, ya que tanto la tipificación SCCmec como los árboles filogenéticos de esas cepas las clasifican en linajes diferentes a los de las cepas hospitalarias». Aunque originalmente ha sido cierto que estas cepas «comunitarias» tenían un genotipo determinado que las diferenciaba de las hospitalarias, en la actualidad con frecuencia no es así. Cada vez hay más SARM SCCmec-IV (incluso con los mismos MLST de los SARM recogidos en jóvenes norteamericanos de la comunidad) que se aíslan causando brotes epidémicos en hospitales o centros geriátricos. Estas cepas, cuyo ancestro es común a las aisladas de los jóvenes norteamericanos expresidiarios —es probable que todos los SARM procedan de estafilococos comunitarios— difícilmente admiten una denominación de «SARM comunitario». Los SARM que en su mayoría se aíslan en nuestros hospitales en los últimos años son SCCmec-IV o SCCmec-IVA, pero a diferencia de Estados Unidos, los SARM aislados en España carecen de LPV, con la excepción de casos aislados provenientes de Ecuador u otros países americanos. El sentido más literal, y a nuestro juicio más adecuado, de la definición «SARM comunitario» es el que utilizan los Centers for Diseases Control de Estados Unidos: adquisición extrahospitalaria o < 48 h de ingreso hospitalario, sin historia (año precedente) de diálisis, cirugía, hospitalización ni residencia en hospicios o asilos¹⁶.

Por fortuna, hasta el momento, el fenómeno norteamericano sólo se observa en casos importados y nuestra preocupación radica en detectar cepas con las toxinas o los factores de virulencia, con independencia de que sean de un origen u otro o de que muestren multiresistencia o no.

El Dr. Soriano efectúa una excelente revisión de los nuevos antibióticos activos frente a los grampositivos (linezolid, tigeciclina, daptomicina, dalbavancina, telavancina, ceftobiprole) y profundiza en los mecanismos de acción, el espectro antimicrobiano y las características farmacocinéticas y farmacodinámicas¹⁷.

Las infecciones osteoarticulares constituyen de por sí un problema terapéutico importante, en parte debido a que los microorganismos se hallan en el interior del biofilm que condiciona su transformación en colonias de pequeño tamaño, las denominadas *small colony variants*, cuyo metabolismo está enlentecido, lo cual condiciona cambios en su susceptibilidad antimicrobiana, fundamentalmente con un aumento de la concentración mínima bactericida, lo cual dificultará la erradicación de la infección. El capítulo correspondiente está escrito por profesionales con una amplia experiencia en el tema y en él se repasa la dificultad añadida que supone el tratamiento de las infecciones por SARM con vancomicina, en especial de las cepas VISA y de las cepas con heteroresistencia a la vancomicina. Se estudia, asimismo, la actividad de los antimicrobianos en el biofilm y se repasa el papel del linezolid y otros antimicrobianos en el tratamiento de las infecciones osteoarticulares, incluida su utilidad en el pie diabético¹⁸.

La sepsis de catéter constituye una de las infecciones nosocomiales más comunes, con una considerable morbimortalidad y que obliga generalmente a su retirada. Sin embargo, en los últimos años se han logrado curar estas infecciones mediante la denominada *antibiotic-lock therapy*, es decir, el cebado del catéter con concentraciones

elevadas de antibiótico. En el capítulo dedicado a las infecciones endovasculares se revisan los microorganismos susceptibles de ser tratados mediante este procedimiento, sus indicaciones y los principales antibióticos utilizados para alcanzar la esterilización del catéter. En este mismo apartado se revisa la dificultad terapéutica que comporta el tratamiento de la endocarditis por SARM y se discute la utilidad de la vancomicina frente a las nuevas alternativas terapéuticas¹⁹.

La neumonía nosocomial asociada con el ventilador sigue siendo una causa importante de morbimortalidad, a pesar de los avances en la terapia antimicrobiana y en las medidas de soporte y prevención. El Dr. Rello et al plantean la cuestión del momento en que es necesario realizar un tratamiento empírico frente al SARM y discuten las opciones terapéuticas de esta infección, fundamentalmente, la mayor utilidad del linezolid frente a la vancomicina²⁰.

En el artículo 8, Burillo y Bouza²¹ presentan, con su habitual claridad expositiva, los microorganismos involucrados y los factores de riesgo para la infección, y discuten aspectos muy relevantes del tratamiento.

En la introducción de nuevos antimicrobianos en el arsenal terapéutico de un hospital se debe tener en cuenta no sólo su actividad intrínseca, su farmacocinética y su coste, sino también otros aspectos como la comodidad y la facilidad de cumplimiento para el enfermo; los fármacos cuya posología es de una vez al día permiten efectuar su administración domiciliaria, con el consiguiente ahorro en estancias hospitalarias. Otros aspectos que cabe evaluar son las interacciones medicamentosas, que pueden ser frecuentes en pacientes con infecciones por grampositivos multiresistentes, ya que suelen asentar en pacientes con importantes enfermedades de base, y los efectos secundarios, tanto a corto como a largo plazo, que pueden limitar el uso de un determinado antibiótico. El Dr. Azanza et al, un grupo de farmacólogos con elevada experiencia en el campo de los antiinfecciosos, son los encargados de evaluar los efectos secundarios de los nuevos agentes activos frente a grampositivos²². El conocimiento de los efectos adversos y las interacciones de los fármacos se enriquece con la experiencia, por lo que la información sobre los nuevos fármacos adolece de un escaso tiempo de uso y del relativamente bajo número de pacientes analizados. No obstante, el artículo de Azanza et al aporta la información disponible, tanto en los estudios de las fases de investigación previas a la comercialización como en los estudios poscomercialización disponibles²².

Aprovechamos la introducción para agradecer a todos los autores el esfuerzo que han realizado para elaborar los artículos de esta monografía, que esperamos constituya una herramienta de utilidad para todos aquellos profesionales involucrados en la epidemiología, el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones por grampositivos, especialmente de las causadas por microorganismos multiresistentes, donde las opciones terapéuticas son más limitadas.

Bibliografía

1. Levine DP. Vancomycin: a history. Clin Infect Dis. 2006;42 Suppl 1:S5-12.
2. Stryjewski ME, Szczech LA, Benajmin DK Jr, Inrig JK, Kanafazi ZA, Engemann JJ, et al. Use of Vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis. 2007;44:190-6.

3. Mohr JF, Murray BE. Point: vancomycin is not obsolete for the treatment of infection caused by methicillin-resistant *S. aureus*. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1543-8.
4. Deresinski S. Counterpoint: vancomycin and *Staphylococcus aureus*-an antibiotic enters obsolescence. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1543-8.
5. Wang G, Hindler JF, Ward KW, Bruckner DA. Increased vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* clinical isolates from a university hospital during a 5-year period. *J Clin Microbiol*. 2006;44:3883-6.
6. Tenover FC, Mollering RC Jr. The rationale for revising the clinical and laboratory Standards Institute vancomycin minimum inhibitory concentration interpretative criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1208-15.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: seventeenth informational supplement. Standard M100-S17. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: sixteenth informational supplement. Standard M100-S16. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2006.
9. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med*. 2006;166:2138-44.
10. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:388-416.
11. US Food and Drug Administration, Anti-Infective drugs Advisory Committee. Briefing information: Cubist Pharmaceuticals, Inc. Cubicin [accedido 30 Abr 2007]. Disponible en: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/21-572_Cubicin.htm
12. Jeffres MN, Micek ST, Isakow W, et al. Increased incidence of nephrotoxicity with higher vancomycin serum trough concentrations [abstract K-789]. In: Program and abstracts of the 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and chemotherapy (San Francisco) Washington: American Society for Microbiology; 2006. p. 376.
13. Chaves Sánchez F, Daskalaki M, Otero JR. Epidemiología de las infecciones por grampositivos multirresistentes. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25 Supl 4:4-12.
14. Moran G, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, et al; on behalf of the EMERGENCY ID Net Study Group. Methicillin-resistant *S. aureus*. *N Engl J Med*. 2006;355: 666-74.
15. Pigrau C, Barberan J. Infecciones cutáneas por grampositivos multirresistentes. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25 Supl 4:21-30.
16. Buck JM, Como-Sabetti K, Harriman KH, Danila RN, Boxrud DL, Glennen A, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Minnesota, 2000-2003. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:1532-38.
17. Soriano F. Nuevos antibióticos frente a grampositivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25 Supl 4:13-20.
18. Cobo J. Papel de los grampositivos en las infecciones osteoarticulares. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25:31-43.
19. Almirante B. Bacteriemia e infecciones endovasculares por grampositivos. Nuevas opciones terapéuticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25:44-52.
20. Lisboa T, Rello J. Neumonía nosocomial por grampositivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25:53-60.
21. Burillo A, Bouza E. Papel de las bacterias grampositivas en la infección abdominal. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25:61-8.
22. Azanza JR, García-Quetglas E, Sádaba B. Efectos adversos e interacciones de los nuevos agentes activos frente a cocos grampositivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25 Supl 4:69-76.