

Resistencia de *Staphylococcus aureus* a la vancomicina

El manejo de las infecciones producidas por esta bacteria se dificulta

Entre los microorganismos que infectan al ser humano, el *Staphylococcus aureus* (estafilococo dorado) es la bacteria más identificada por la población y el personal del sector salud. Este microorganismo se conoce desde el siglo pasado como un patógeno del hombre que provoca infecciones graves en las heridas.¹ Durante la fase aguda de la infección, el *S. aureus* tiene un comportamiento agresivo y de difícil manejo, a pesar de ser susceptible a los antimicrobianos que se administran.¹ La mortalidad adjudicada a las bacteremias nosocomiales causadas por este patógeno fue de 82% en 1941 y 27% en 1965, aun con los antibióticos betalactámicos disponibles.¹

S. aureus produce una gran variedad de síndromes, como infecciones de la piel y sus estructuras (furúnculos, impétigo, celulitis, infección de las heridas quirúrgicas, etc.), artritis, osteomielitis, piomiositis, endocarditis, abscesos (epidural, cerebral, renal), empiema, síndrome de choque tóxico y síndrome de la piel escaldada. También es un factor importante en infecciones nosocomiales graves, como neumonías y bacteremias. Además, innumerables factores de virulencia producidos por *S. aureus*, entre los que se incluyen coagulasas, proteasas, lipasas, nucleasas y toxinas (enterotoxinas, toxinas exfoliativas, toxinas citolíticas y toxinas del síndrome de choque tóxico), pueden complicar esta enorme diversidad de síndromes infecciosos.

La evolución histórica del tratamiento de las infecciones causadas por esta bacteria se caracterizó en un principio por la rápida aparición de resistencia a la pencilina y, poco después, por el desarrollo de resistencia a la meticilina y a otros antibióticos betalactámicos,² la cual se da después de la producción de una enzima de membrana conocida como PBP2a, controlada por el gen *mec A* y por la producción de betalactamasas.² Por lo general, más de 50% de los *Staphylococcus aureus* meticilinorresistentes (SAMR) desarrollan también resistencia a las quinolonas, los aminoglucósidos, las tetraciclínas y los macrólidos, y más de 30% al trimetoprim-sulfametoazol. La resistencia de *S. aureus* es inducida por la presión selectiva de los antibióticos betalactámicos, incluyendo meticilina/oxacilina, cefazolina y ceftazidima, similar a lo que ocurre en otras bacterias grampositivas.²

La evolución de la resistencia en algunas bacterias grampositivas, como estafilococos coagulasa negativos y *Enterococcus*, provocó un cambio en la selección de la terapéutica empírica, así como de la dirigida. La resistencia a los betalactámicos en estafilococos coagulasa negativos, como *S. haemolyticus*, y en *Enterococcus* ha sido mayor que en *S. aureus*. Este fenómeno de resistencia obligó a usar la vancomicina, antibiótico poco utilizado anteriormente por su toxicidad y efectos colaterales. Pero la presión por el uso de la vancomicina provocó la rápida aparición inicial de resistencia a este antibiótico en el estafilococo coagulasa negativo,³ primero en *S. haemolyticus*, después en *S. epidermidis*, y más adelante en *Enterococcus*, causando infección nosocomial.⁴ Estos primeros hallazgos de resistencia a la vancomicina no se valoraron objetivamente, ya que se dudaba del papel del estafilococo coagulasa negativo como patógeno del ser humano y tampoco se le dio la suficiente importancia a *Enterococcus* como causante de bacteremias nosocomiales.

El uso de los glucopéptidos, como la vancomicina o la teicoplanina, en la profilaxis o como tratamiento empírico o manejo dirigido prolongado para tratar infecciones probables o definitivas por cocos grampospositivos resistentes a los betalactámicos como *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. faecium* y *S. pneumoniae* se fue difundiendo, a pesar de las advertencias repetidas de que este grupo de antibióticos debería ser estrictamente restringido para preservar su utilidad, la cual se tambaleó en 1997 cuando apareció en escena *S. aureus* resistente a la vancomicina.⁵⁻¹²

El primer caso reportado ocurrió en mayo de 1996: un niño japonés a quien se le practicó una intervención quirúrgica por alteraciones cardiacas sufrió, dos semanas después, una infección en la herida quirúrgica causada por un SAMR. Los médicos decidieron iniciar tratamiento con vancomicina, el cual se prolongó durante 41 días, al final de los cuales se aisló un *S. aureus* resistente al fármaco con una CIM de 8 mg/L y una pared celular con mayor grosor y producción incrementada de PBP2 y PBP2'.^{9,10} A este primer reporte de resistencia a la vancomicina en *S. aureus* le siguieron otros casos de infecciones causadas por la misma bacteria resistente a la vancomicina en Estados Unidos y Francia.⁷⁻¹² El primer caso identificado en Estados Unidos fue un paciente de 59 años con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, hipertensión y carcinoma metastásico de células pequeñas de origen desconocido que fue manejado durante 18 semanas con vancomicina para controlar una peritonitis con recaídas constantes causadas por SAMR; al final, la infección tuvo que ser erradicada con rifampicina y trimetoprim-sulfametoaxazol.¹⁰ En este mismo reporte se describe el caso de otro paciente de 66 años de edad con diabetes mellitus que desarrolló resistencia a la vancomicina después de 18 semanas de tratamiento con este glucopéptido para contrarrestar una bacteremia persistente causada por SAMR.¹⁰ Similar al caso japonés, estos dos *S. aureus* resistentes a la vancomicina tenían en la pared un componente de mayor grosor que los *S. aureus* sensibles al fármaco.¹⁰ Por lo tanto, si existe el antecedente de una terapéutica antimicrobiana prolongada, sobre todo basada en la vancomicina en pacientes con infecciones graves por SAMR y enfermedades de base, debemos sospechar inmediatamente que tal vez estemos frente a un paciente con *S. aureus* resistente a la vancomicina.^{11,12}

La estrategia para controlar la resistencia a la vancomicina en *S. aureus* y otros cocos grampospositivos incluye la disminución del uso de este grupo de anti-

bióticos como medida pivote y la adherencia a las normas de aislamiento sugeridas recientemente.¹³ Además de controlar el uso inadecuado de la vancomicina, los laboratorios de microbiología deben instrumentar métodos apropiados para reconocer e interpretar la resistencia e informar al clínico inmediatamente.

Otro aspecto importante es que la infección o colonización con cocos grampospositivos resistentes a la vancomicina ocurre en pacientes con ciertos factores de riesgo, como hospitalización prolongada, estancia en unidades de cuidados intensivos, contacto con pacientes o equipo médico, enfermedades de base graves y terapéutica duradera con antibióticos, en especial con vancomicina.¹⁴

El fenómeno de resistencia a la vancomicina en cocos grampospositivos no es nuevo,^{3,4} como tampoco lo es la resistencia a los glucopéptidos en *S. aureus*.¹⁵ La reciente descripción de un número creciente de pacientes infectados con *S. aureus* resistentes a la vancomicina,^{6,9-12} así como de los nuevos mecanismos de resistencia a otros antibióticos, demandan una mayor vigilancia en el uso hospitalario de la vancomicina, donde el consumo de este antibiótico se incrementa de manera constante; además, hay datos precisos de que la terapéutica adecuada se logra sólo en 33% de los pacientes, en 63% el uso es inadecuado y 57% de los casos tienen un mal seguimiento.¹⁶

Por último, sólo cabe destacar que debemos preservar los antibióticos, como la vancomicina y los nuevos fármacos activos contra cocos grampospositivos multiresistentes, para casos que justifiquen su uso.¹⁷

**Eduardo Rodríguez Noriega
Rayo Morfín Otero**

*Infectología, Hospital Civil de Guadalajara,
Instituto de Patología Infecciosa y Experimental
Dr. Francisco Ruiz Sánchez, Centro Universitario de
Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara,
Jalisco, México.*

REFERENCIAS

1. Archer GL. *Staphylococcus aureus*: A well-armed pathogen. Clin Infect Dis 1998;26:1179-81.
2. Schentag JJ, Hyatt JM, Carr JR, Paladino JA, Birmingham MC, Zimmer GS, et al. Genesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), how treatment of MRSA infections has selected for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, and the importance of antibiotic management and infection control. Clin Infect Dis 1998;26:1204-14.

3. Schwalbe RS, Stapleton JT, Gilligan PH. Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative *staphylococci*. *N Engl J Med* 1987;316:927-31.
4. Nosocomial *enterococci* resistant to vancomycin, United States, 1989-1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993;42:579-97.
5. Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin-Japan, 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:624-6.
6. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:135-6.
7. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin-United States, 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:765-6.
8. Update: *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin-United States, 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:813-5.
9. Ploy MC, Grelaud C, Martin C. First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French Hospital. *Lancet* 1998;351-1212.
10. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-Dunn B, et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1999;340:493-501.
11. Sierarzki K, Roberts RB, Haber SW, Tomasz A. The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *N Engl J Med* 1999;340:517-23.
12. Rotun SS, McMath V, Schoonmaker DJ, Maupin PS, Tenover FC, Hill BC, et al. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin isolated from a patient with fatal bacteremia. *Emerg Infect Dis* 1999;5:147-9.
13. Interim guidelines for prevention and control of Staphylococcal infection associated with reduced susceptibility to vancomycin. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:626-8.
14. Kaatz GW, Seo SM, Dorman NJ, Lerner SA. Emergence of teicoplanin resistance during therapy of *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 1990;162:103-8.
15. Moreira B, Byle-Vavra S, DeJonge BLM, Daum RS. Increased production of penicillin-blinding protein 2, increased detection of other penicillin-blinding proteins and decreased coagulase activity associated with glucopeptide resistance *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1788-93.
16. Jarvis WR. Epidemiology, appropriateness, and cost of vancomycin use. *Clin Infect Dis* 1998;26:1200-3.
17. Moellering RC. A novel antimicrobial agent joins the battle against resistant bacteria. *Ann Intern Med* 1999;130:155-7.

XV Congreso Latinoamericano de Microbiología

XXXI Congreso Nacional de Microbiología

Del 9 al 13 de abril del 2000

Hotel Fiesta Americana,

Mérida, Yucatán, México

Informes

Asociación Mexicana de Microbiología

E-mail: romaldo@alquimia.encb.ipn.mx, enedina@servidor.unam.mx.
<http://bios.encb.ipn.mx/socmicro/index.html>