

Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Volumen 22
Volume

Número 2
Number

Abril-Junio 2002
April-June

Artículo:

Infecciones producidas por bacterias grampositivas. Controversias relacionadas al desarrollo de resistencia

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, AC

Otras secciones de este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

Others sections in this web site:

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*

Infecciones producidas por bacterias grampositivas. Controversias relacionadas al desarrollo de resistencia

RAYO MORFÍN OTERO,* SIGFRIDO RANGEL FRAUSTO,** EDUARDO RODRÍGUEZ NORIEGA*

RESUMEN

El desarrollo de resistencia bacteriana a antimicrobianos es un problema mundial que amenaza la salud pública. En países como Estados Unidos de Norteamérica el 64% de las infecciones nosocomiales bacterianas son provocados por grampositivos y la resistencia a meticilina y vancomicina es elevada. Aunado a su gran capacidad de diseminación, estos patógenos tienen resistencia intrínseca a la gran mayoría de los antibióticos de uso clínico. Un problema actual es el desarrollo de resistencia de *S. aureus* a los glicopéptidos complicando notablemente la selección de la terapéutica adecuada contra estas bacterias emergentes. En estas circunstancias se debe escoger el antibiótico con mejor perfil de actividad, mejor farmacocinética y farmacodinamia constante y el más seguro. En el primer plano de este tipo de medicamentos están las oxazolidinonas.

Palabras clave: resistencia bacteriana, infección nosocomial, oxazolidinonas.

ABSTRACT

Development of bacterial resistance to antibiotics is a worldwide public health problem. In the United States of America 64% of bacterial nosocomial infections are produced by Gram-positive cocci and the percentage of resistance is high. These are pathogens with great ability to disseminate as well as with ability to develop resistance to most of the antibiotics currently in use. Today, *S. aureus* resistant to glycopeptides is a problem that makes difficult the choice of adequate drugs against these emergent bacteria. In this situation we must select the antibiotic with better activity, pharmacokinetic and pharmacodynamic as well as the lowest risk. Among these drugs are the oxazolidinones.

Key words: bacterial resistance, nosocomial infections, oxazolidinones.

El desarrollo de resistencia a los antimicrobianos es una problemática mundial que amenaza a la salud pública, tanto de los países desarrollados como aquellos en desarrollo. En países como los Estados Unidos de Norteamérica en infecciones bacterémicas nosocomiales el 64% de los casos son provocados por bacterias grampositivas como estafilococos coagulasa negativos (32%), *Staphylococcus aureus* (16%)

y enterococos (11%). De éstos la resistencia a meticilina se encuentra en un 80% de los estafilococos coagulasa negativos y en un 29% de los *S. aureus*. La resistencia a vancomicina en enterococos depende de la especie, siendo para *E. faecalis* del 3% y para *E. faecium* del 50%. De estas resistencias reportadas, la más preocupante es en enterococos. Estos patógenos además de la capacidad de diseminación, tienen resistencias intrínsecas a la mayoría de los antibióticos de uso clínico y tienen la habilidad de adquirir resistencia por mutación o por la adquisición de material genético de otras especies. Similar a lo que ocurrió en la década de los ochenta en enterococos, los estafilococos tanto coagulasa negativos como *S. aureus*, han desarrollado resistencia a glicopéptidos, complicando aún más la selección de la terapia adecuada contra estas bacterias emergentes.¹⁻⁴

* Instituto de Patología Infecciosa y Experimental, Dr. Francisco Ruiz Sánchez, Centro Universitario Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara e Infectología, Hospital Civil de Guadalajara, Fray Antonio Alcalde.

** Unidad de Investigación en Epidemiología Hospitalaria, CMN, IMSS, Instituto Nacional de la Nutrición, "Dr. Salvador Zubirán".

Correspondencia: Rayo Morfín Otero. Instituto de Patología Infecciosa y Experimental, Dr. Francisco Ruiz Sánchez, Centro Universitario Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara e Infectología, Hospital Civil de Guadalajara, Fray Antonio Alcalde.

Esta resistencia ocurre como un fenómeno asociado al uso de antimicrobianos, que ejercen en los microorganismos una presión selectiva para el desarrollo de bacterias resistentes. Dentro de los factores de riesgo para colonizarse o infectarse con enterococos resistentes a vancomicina, son prominentes el uso previo de antimicrobianos. Los antimicrobianos con actividad contra anaerobios como metronidazol, clindamicina e imipenem son los más citados, así como las cefalosporinas de tercera generación, quinolonas y glicopéptidos. El desarrollo de resistencia en grampositivos se inicia usualmente en las unidades de cuidados intensivos. Son en estas unidades donde los pacientes pueden no sólo tener infecciones cruzadas, sino que pueden al estar expuestos a antibióticos múltiples de amplio espectro desarrollar más resistencia. Algo similar ocurrió con el desarrollo de resistencia a vancomicina en estafilococos coagulasa negativa, como *S. aureus*.^{3,5-10}

Durante décadas, la problemática de la resistencia se concentraba en bacterias gramnegativas, como la producción de betalactamasas por *Klebsiella pneumoniae*.² En los últimos años este fenómeno ha cambiado y actualmente la resistencia a los antimicrobianos en bacterias grampositivas como *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus* se ha incrementado a nivel mundial y gran parte de las estrategias para el control de la resistencia van dirigidas a este grupo de microorganismos. Se estudian las diferencias entre los pacientes infectados con una bacteria grampositiva resistente, contra aquellos afectados con una sensible, como es el caso de infecciones neumónicas bacterémicas; las infecciones por bacterias resistentes como *S. aureus* resistentes a meticilina afecta más a los ancianos, inmunosuprimidos y provocan una mayor mortalidad.¹¹ En el laboratorio se debe hacer el esfuerzo por detectar subpoblaciones de *S. aureus* con susceptibilidad disminuida para vancomicina ya que pueden pacientes con estas infecciones ser tratados inapropiadamente con mayor morbilidad y mortalidad.¹²

La resistencia en grampositivos a diferencia de la resistencia en gramnegativos, es un fenómeno que ocurre tanto en la comunidad como en los hospitales. En la comunidad se observan infecciones frecuentes provocadas por grampositivos multirresistentes en vías respiratorias por *S. pneumoniae*, infecciones de piel y

sus estructuras por *S. aureus*. En los hospitales los grampositivos como *Enterococcus*, Estafilococos coagulasa negativos y *S. aureus* multirresistentes causan infecciones bacterémicas.^{1,13} *S. pneumoniae* es un patógeno importante comunitario que desarrollo resistencia rápidamente a penicilinas, macrólidos y para algunas quinolonas, por lo que su manejo es difícil.¹⁴ La reciente aparición de *S. aureus* resistente a meticilina comunitario parece ser un problema serio.^{13,15}

Poco tiempo después de la introducción para uso clínico de la penicilina, las bacterias grampositivas como *S. aureus* desarrollaron resistencia a este compuesto y rápidamente después a las nuevas penicilinas que parecían ser activas contra esta bacteria como meticilina/oxacilina. La actividad de los glicopéptidos como vancomicina permaneció estable durante más de 30 años de uso.

Al final de la década de los años noventa, inicia la aparición y diseminación de todo tipo de bacterias grampositivas multirresistente. En los últimos 5 años el mundo se enfrenta contra neumococos resistentes a betalactámicos, a *S. aureus* resistentes a glicopéptidos y quinolonas, enterococos resistentes a vancomicina, que rápidamente se convierten en resistentes a nuevos antimicrobianos y estafilococos coagulasa negativos resistentes a vancomicina. Al final de la década de los noventa y en los primeros años de este nuevo milenio, la descripción de nuevas resistencias en bacterias grampositivas es algo cada vez más frecuente. Los estafilococos coagulasa negativos causantes de infecciones del torrente sanguíneo ya multirresistentes se convirtieron en vancomicina resistentes.¹⁶ Apareció resistencia a vancomicina en *S. aureus*^{6,17} y resistencia a quinolonas en estos patógenos.¹⁸ Como era de esperarse la resistencia en grampositivos es un fenómeno de constante crecimiento que necesita vigilancia adecuada antes de que sea un problema incontrolable.¹⁹

Como ya se comentó, a pesar de la evolución de la resistencia en *S. aureus*, estafilococos coagulasa negativos y en *S. pneumoniae* durante más de 30 años quedaba como último recurso el uso de vancomicina. La excepción era y es la resistencia a glicopéptidos que ocurre en ciertos países en enterococos, lo que ocasionaba múltiples problemas para el manejo de las infecciones causadas por estas bacterias, para las cua-

les se tenía que utilizar combinaciones que podrían incluir aminoglicósidos con betalactámicos, o antibióticos como cloramfenicol o rifampicina. Todo esto cambio en los últimos años, por la creciente resistencia en grampositivos para los glicopéptidos, quinolonas y para todos los betalactámicos y en especial el reconocimiento de la capacidad de inducción de resistencia que tienen los glicopéptidos, condujo a la búsqueda de terapias nuevas contra estos patógenos.^{17,20,21} La aparición de dos nuevos antibióticos en los últimos 2 años con actividad contra grampositivos sensibles y multirresistentes, en especial con actividad contra enterococos resistentes a vancomicina y la posibilidad de la introducción de otros con características similares vienen a resolver por algún tiempo la problemática de la resistencia en bacterias grampositivas.²²⁻²⁵

La terapia adecuada debe ser dirigida por tinciones o por cultivo con antibiograma para lograr un mayor número de éxitos terapéuticos. Cuando se selecciona el antimicrobiano adecuado, la dosis adecuada por el tiempo adecuado existe mayor probabilidad de éxito. La terapia que se inicia con información básica preliminar acerca de la bacteria posible y su sensibilidad más probable es conocida como terapia empírica.²⁶⁻³²

La falta de reconocimiento temprano de resistencia bacteriana y una mala selección inicial de antimicrobianos, se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad. De la misma manera la terapia inadecuada tanto empírica como la guiada aumenta los costos de atención médica, los días hospitalización, los ingresos a cuidados intensivos y los reingresos por recaídas.^{28,30,31,33}

En ocasiones se requieren cambios en la terapia empírica inicial, estos cambios pueden ocurrir en el 62% de los casos de neumonía adquirida en las unidades de cuidados intensivos.²⁶

En ocasiones el uso de muestras obtenidas a través de un broncoscopio pueden ser de gran ayuda. En diferentes estudios por el resultado de las muestras obtenidas con esta metodología, se logró un cambio favorable de la terapia inadecuada en un 24% de los casos de neumonía nosocomial.^{28,29}

La terapia empírica inadecuada en bacteremias es de gran importancia. La mortalidad de bacteremias con tratamiento inadecuado puede ser 62%. Los patógenos implicados de bacteremia nosocomial que más

comúnmente recibieron terapia empírica inadecuada fueron enterococos resistentes a vancomicina, *S. aureus* resistentes a oxilina y estafilococos coagulasa negativos multirresistentes.³⁰

El uso inadecuado de antibióticos en el contexto de infecciones por grampositivos tanto en neumonías como bacteremias es un factor importante para el desarrollo de resistencia en estas bacterias.³¹ Otros factores que provocan una mala selección de terapia empírica de infecciones nosocomiales graves causadas por grampositivos incluyen además terapia antimicrobiana previa, uso de antibióticos de amplio espectro, estancia prolongada, ventilación mecánica prolongada y la introducción de cuerpos extraños al paciente.³¹

La vancomicina como el prototipo de los glicopéptidos, es un antibiótico que tiene más de 40 años de uso clínico. En ausencia de otras opciones con la vancomicina se obtuvieron múltiples éxitos terapéuticos, cuando la infección era causada por bacterias grampositivas resistentes. Con el aumento continuo de la resistencia en patógenos grampositivos, la vancomicina se convirtió en la elección de terapia empírica de cuadros como de probable meningitis por neumococos, bacteremia por estafilococos coagulasa negativos e infección severa por enterococos. Este aumento dramático en su uso ocasionó, un incremento en la resistencia primero en enterococos y en estafilococos coagulasa negativos y finalmente en *S. aureus*.^{34,35}

La vancomicina tiene además algunos problemas de toxicidad y de penetración que provocaron múltiples fracasos terapéuticos que no fueron apreciados al no contar con otra opción para estas infecciones de difícil tratamiento.³⁶⁻³⁹

En este año las campañas dirigidas a mejorar el uso de antibióticos, en especial para impedir infecciones con bacterias grampositivas resistentes en el adulto hospitalizado se acompañan, además de medidas de control para evitar su transmisión, se aconseja decir **NO** a la vancomicina. Estas recomendaciones fueron posibles con la aparición de nuevos antimicrobianos con una cobertura superior a vancomicina en el mundo.^{22,40}

Uno de los nuevos antimicrobianos con cobertura contra bacterias grampositivas tanto sensibles como resistentes incluyendo aquéllas con resistencia a glicopéptidos es linezolid.⁴¹⁻⁴³ Este antimicrobiano sin-

tético pertenece a una nueva familia que no comparte ninguna característica con familias de antimicrobianos actuales.⁴³

Linezolid demostró eficacia clínica en el tratamiento de infecciones severas causadas por grampositivos sensibles o multirresistente en piel y sus estructuras, en neumonías y en una serie de infecciones severas provocadas usualmente por enterococos multirresistentes.^{23-25,44}

Linezolid no está exento de resistencia y algunas bacterias multirresistente como *E. faecium* pueden desarrollar resistencia después de su uso prolongado. Este nuevo antimicrobiano es ahora la primera elección para múltiples síndromes infecciosos causados por grampositivos. El uso futuro de este fármaco deberá de ser vigilado para que no ocurra el fenómeno de resistencia que parece que eliminó de su uso en la clínica a la vancomicina.

En diferentes países además de contar con linezolid tienen disponible otro antibiótico que es la combinación de quinupristina-dalfopristina un antibiótico de uso sólo parenteral, con resistencias previas a su introducción en especial en enterococos ya que un agente similar a éste fue introducido previamente para uso animal.⁴⁰

En investigación se estudian antibióticos con cobertura similar que linezolid y quinupristina-dalfopristina como un antibiótico bactericida, la daptomicina, así mismo un derivado de la tetraciclina con espectro extendido contra algunos gramnegativos y anaerobios como la tigeciclina, nuevas oxazolidinonas y nuevos derivados de la vancomicina.

Con las múltiples opciones disponibles para sustituir a la vancomicina en la terapia de las infecciones por grampositivos, surge la discusión de cuál es el mejor de ellos. Es mejor un antibiótico bactericida como la daptomicina o ¿es mejor un antibiótico bacteriostático que inhibe síntesis proteica como linezolid? Cada uno de los nuevos antimicrobianos tienen sus ventajas y sus desventajas, y el problema no se puede simplificar con esta pregunta. Este argumento fue utilizado cuando la penicilina dejaba de ser útil, y otros fármacos que inhiben síntesis proteica como la clindamicina, la sustituían en diferentes indicaciones. Las consideraciones deben ser cuál de los nuevos antibióticos tiene un mejor perfil de actividad, una mejor farmacocinética, una farmacodinámica constante

y el más seguro. Las respuestas vendrán de estudios después de su ingreso al mercado, ya que los estudios prelanzamiento tienen usualmente sesgos asociados a la selección de los pacientes testigos y la prueba de la vida real es la mejor prueba de la utilidad presente y futura de un nuevo antibiótico.

REFERENCIAS

1. Edmond MB, et al. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999;29(2):239-44.
2. Kaye KS, Fraimow HS, Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents. *Epidemiology, molecular mechanisms, and clinical management. Infect Dis Clin North Am* 2000;14 (2): 293-319.
3. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev* 2000;13(4):686-707.
3. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev* 2000;13(4):686-707.
4. Srinivasan A, Dick JD, Perl TM. Vancomycin resistance in staphylococci. *Clin Microbiol Rev* 2002;15(3):430-8.
5. Edmond MB, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: risk factors for infection. *Clin Infect Dis* 1995;20(5):1126-33.
6. Hiramatsu K, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother*, 1997;40(1):135-6.
7. Fridkin SK. Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units. *Crit Care Med* 2001;29(4 Suppl):N64-8.
8. Carmeli Y, Eliopoulos GM, Samore MH. Antecedent treatment with different antibiotic agents as a risk factor for vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Emerg Infect Dis* 2002;8(8):802-7.
9. Sieradzki K, et al. The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *N Engl J Med* 1999;340(7):517-23.
10. Fridkin SK, et al. The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 U.S. adult intensive care units. *Ann Intern Med* 2001;135(3):175-83.
11. Gonzalez C, et al. *Bacteremic pneumonia due to Staphylococcus aureus*: A comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 1999;29(5):1171-7.
12. Burnie J, et al. Analysis of 42 cases of septicemia caused by an epidemic strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: evidence of resistance to vancomycin. *Clin Infect Dis* 2000;31(3):684-9.
13. Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg Infect Dis* 2001;7(2):178-82.
14. Appelbaum PC. Resistance among *Streptococcus pneumoniae*: Implications for drug selection. *Clin Infect Dis* 2002;34(12): 1613-20.
15. Low DE, et al. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Canada during 2000. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(5):1295-301.
16. Garrett DO, et al. The emergence of decreased susceptibility to vancomycin in *Staphylococcus epidermidis*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20(3):167-70.

17. Smith TL, et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* Working Group. N Engl J Med 1999;340(7):493-501.
18. Hooper DC. Fluoroquinolone resistance among Gram-positive cocci. Lancet Infect Dis 2002;2(9):530-8.
19. Hussain FM, et al. Evidence for a continuum of decreased vancomycin susceptibility in unselected *Staphylococcus aureus* clinical isolates. J Infect Dis 2002;186(5):661-7.
20. Edmond MB, et al. Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: natural history and attributable mortality. Clin Infect Dis 1996;23(6):1234-9.
21. Sieradzki K, et al. Heterogeneously vancomycin-resistant *Staphylococcus epidermidis* strain causing recurrent peritonitis in a dialysis patient during vancomycin therapy. J Clin Microbiol 1999;37(1):39-44.
22. Paradisi F, Corti G, Messeri D. Antistaphylococcal (MSSA, MRSA, MSSE, MRSE) antibiotics. Med Clin North Am 2001;85(1):1-17.
23. Chien JW, Kucia ML, Salata RA. Use of linezolid, an oxazolidinone, in the treatment of multidrug-resistant Gram-positive bacterial infections. Clin Infect Dis, 2000;30(1):146-51.
24. Rubinstein E, et al. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. Clin Infect Dis 2001;32(3):402-12.
25. Stevens DL, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Clin Infect Dis 2002; 34(11):1481-90.
26. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. Intensive Care Med 1996;22(5):387-94.
27. Luna CM, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. Chest 1997;111(3):676-85.
28. Rello J, et al. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1997;156(1):196-200.
29. Trouillet JL, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. Am J Respir Crit Care Med 1998;157(2):531-9.
30. Ibrahim EH, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest 2000;118(1):146-55.
31. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. Clin Infect Dis 2000;31(Suppl 4):S131-8.
32. Iregui M, et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. Chest 2002;122(1):262-8.
33. Leibovici L, et al. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. J Intern Med 1998;244(5):379-86.
34. Ena J, et al. The epidemiology of intravenous vancomycin usage in a university hospital. A 10-year study. Jama 1993;269(5):598-602.
35. Fridkin SK, et al. Determinants of vancomycin use in adult intensive care units in 41 United States hospitals. Clin Infect Dis 1999;28(5):1119-25.
36. Daschner FD, et al. Pharmacokinetics of vancomycin in serum and tissue of patients undergoing open-heart surgery. J Antimicrob Chemother 1987;19(3):359-62.
37. Lamer C, et al. Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. Antimicrob Agents Chemother 1993;37(2):281-6.
38. Martin C, et al. Penetration of vancomycin into mediastinal and cardiac tissues in humans. Antimicrob Agents Chemother 1994;38(2):396-9.
39. Cruciani M, et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue. J Antimicrob Chemother 1996;38(5):865-9.
40. Lundstrom TS, Sobel JD. Antibiotics for Gram-positive bacterial infections. Vancomycin, teicoplanin, quinupristin/dalfopristin, and linezolid. Infect Dis Clin North Am 2000;14(2):463-74.
41. Ford CW, et al. *In vivo* activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antimicrobial agents, against experimental bacterial infections. Antimicrob Agents Chemother 1996;40(6):1508-13.
42. Shinabarger DL, et al. Mechanism of action of oxazolidinones: effects of linezolid and eperezolid on translation reactions. Antimicrob Agents Chemother 1997;41(10):2132-6.
43. Swaney SM, et al. The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. Antimicrob Agents Chemother 1998;42(12):3251-5.
44. Plouffe JF. Emerging therapies for serious Gram-positive bacterial infections: a focus on linezolid. Clin Infect Dis 2000;31(Suppl 4):S144-9