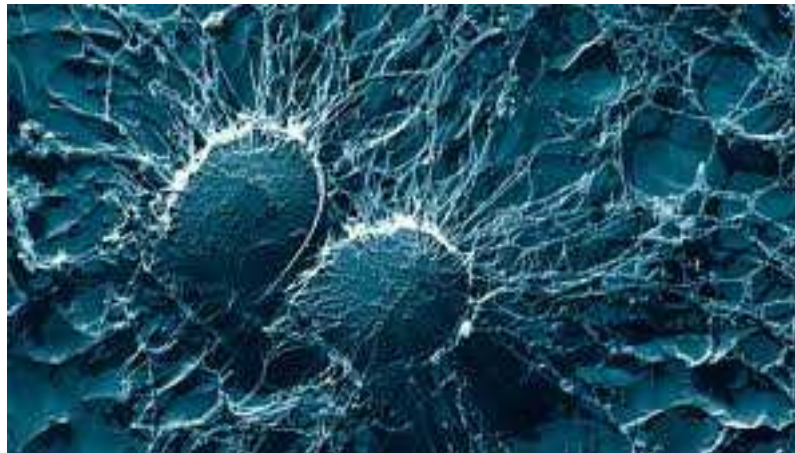


INFECCIONES POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A METICILINA

Dimensión del problema.-



A finales de la década de 1950, aproximadamente el 85% de todas las cepas de la bacteria Gram positiva *Staphylococcus aureus* eran resistentes a la penicilina en USA y Francia. La síntesis y comercialización de las nuevas penicilinas, Meticilina y Oxacilina, resistentes a la *penicilinasa*, fue el aldabonazo que, así se creía, terminaría con el problema de las resistencias de las cepas de *Staphylococcus aureus*.

Sin embargo, ya en 1961, tan solo dos años más tarde de su introducción en terapéutica, se detectaron en Europa cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a *Meticilina* (por extensión, también al resto de las ureidopenicilinas). A partir de 1985, la incidencia de cepas hospitalarias de *Staphylococcus aureus* resistentes a Meticilina ha oscilado entre el 1% y el 2% en los países del norte de Europa; alcanzándose proporciones alarmantes (30% – 40%) en los países del sur de Europa (Francia, España e Italia). El problema, lejos de resolverse o estancarse, aumenta con el desarrollo de resistencia a los antibióticos más novedosos.

Mecanismos moleculares de resistencia de las cepas de *Staphylococcus aureus*.-

Los antibióticos β lactámicos se unen a un grupo de enzimas denominadas PBP (acrónimo de “**P**enicillin **B**inding **P**rotein”, “proteínas de unión a la penicilina”). A pesar de que esta denominación puede inducir a confusión induciendo a pensar que su única función es unirse a los antibióticos con estructura β -lactámica, las PBP son un conjunto de enzimas con actividades “transpeptidasa” y “carboxipeptidasa”, fundamentales en la síntesis del peptidoglucano, que constituye el andamiaje de la pared celular bacteriana.

El mecanismo de acción de los antibióticos β lactámicos consiste en su unión a estas PBP (PBP₁, PBP₂ y PBP₃), mediante la formación de un enlace covalente, esto es, inactivándolas de modo irreversible.

Todas las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a Meticilina sintetizan una PBP de baja afinidad (PBP_{2a}), codificada por el gen *mecA*. La síntesis de esta PBP_{2a} convierte a las bacterias que lo poseen en resistentes a Meticilina, Oxacilina y el resto de los antibióticos β -lactámicos. A concentraciones de Meticilina que son teóricamente letales para la bacteria, las PBP_s son inhibidas; pero la PBP_{2a} (con baja afinidad por los antibióticos β -lactámicos) realiza las funciones transpeptidasa y carboxipeptidasa, permitiendo a la bacteria terminar de construir la estructura peptidoglucano; y dando consistencia a la pared celular.

La síntesis de la PBP_{2a} está codificada por el gen *mecA*.

La regulación de gen *mecA*, así como de otra familia de genes implicados (genes *fem*) en los mecanismos de resistencia de *Staphylococcus aureus* es un asunto complejo que trasciende esta revisión.

Tratamiento de las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina.-

El tratamiento de las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a Meticilina (SARM) está limitado en muchas ocasiones a la elección entre Vancomicina y Teicoplanina, dado que muchas cepas son resistentes a la mayoría de los quimioterápicos anti-estafilocócicos, tales como aminoglucósidos, macrólidos y fluoroquinolonas.

Si bien la Vancomicina se continúa considerando la mejor elección para el tratamiento de las infecciones por SARM, su eficacia "in vivo" está limitada por dos razones: (1^o) su moderada difusión extravascular; y (2^o) su efecto bactericida relativamente lento.

- Johnson AP. Intermediate vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*: a major threat or a minor inconvenience? [J Antimicrob Chemother 1998; 42: 289–91](#).
- Ploy MC, *et al.* First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital. [Lancet 1998; 351: 1212](#).
- Smith TL, *et al.* Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. [N Engl J Med 1999; 340: 493–501](#).
- Chang S, *et al.* Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the VanA resistance gene. [N Engl J Med 2003; 348: 1342–7](#).
- Edmond MB, *et al.* Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: perspectives on measures needed for control. [Ann Intern Med 1996; 124: 329–34](#).

La Vancomicina se ha asociado, bien con Rifampicina, ácido Fusídico (no en España, donde no existe formulación parenteral de este antibiótico) o Fosfomicina. No obstante las posibles ventajas de estas asociaciones, nunca han sido demostradas en ensayos clínicos adecuados. Estos antibióticos (Rifampicina y Fosfomicina), que nunca deben prescribirse en monoterapia ya que seleccionan rápidamente mutantes resistentes, resultan útiles asociados a Vancomicina para el tratamiento de infecciones óseas y articulares, como consecuencia de su mayor difusión tisular.

Muchas cepas de SARM son sensibles “in vitro” a la asociación “Sulfametoxazol-Trimetroprim” (co-Trimoxazol). Sin embargo, co-Trimoxazol es menos efectiva que Vancomicina en infecciones por SARM; y dicha asociación debería prescribirse como alternativa a la Vancomicina solo en casos muy seleccionados, tal es el caso de infecciones prostáticas.

La asociación Cefotaxima + Fosfomicina demuestra un efecto sinérgico frente a infecciones por SARM: ha demostrado ser efectivo en meningitis e infecciones osteoarticulares. El mecanismo putativo de acción es doble y achacable exclusivamente a la Fosfomicina: (a) disminución de la síntesis de PBP_{2a}; y (b) disminución de la síntesis de precursores necesarios para la formación de la estructura tridimensional del peptidoglucano.

También se ha estudiado en el tratamiento de las infecciones por SARM, la asociación de β lactámicos sensibles a la penicilinasa e inhibidores de la penicilinasa. Diversos estudios experimentales han demostrado que las afinidades de Amoxicilina y Penicilina G por la PBP_{2a} multiplicaron por un factor de 10 las observadas con Meticilina y Oxacilina. En modelos experimentales en animales (endocarditis en ratas), “Amoxicilina-ácido Clavulánico” fue tan efectivo como Vancomicina en el tratamiento de las infecciones por SARM. La limitación más importante a esta aproximación terapéutica radica en las elevadas dosis de ácido Clavulánico requeridas, que no son posibles en España al no estar registrado como medicamento el ácido Clavulánico.

La asociación “Quinupristina-Dalfopristina” – Synercid®, (el primer antibiótico del grupo de las estreptograminas) formulado para administración parenteral, representa una prometedora alternativa a los glucopéptidos (Vancomicina y Teicoplanina) en el tratamiento de las infecciones por SARM. Synercid® combina dos moléculas no relacionadas desde un punto de vista estructural: Quinupristina (una estreptogramina-b) y Dalfopristina (una estreptogramina-a). Ambas moléculas actúan sinérgicamente mediante la inhibición de la síntesis proteica. En diferentes estudios clínicos, Synercid® ha demostrado ser bactericida frente a muchas bacterias Gram positivas, incluyendo al estafilococo dorado resistente a Meticilina. No obstante, y siempre sujeto a una mayor experiencia clínica, la actividad anti-estafilocócica es menor de la esperada en cepas de SARM con resistencia constitutiva.

- Schouten MA, Hoogkamp-Korstanje JAA. Comparative in-vitro activities of quinupristin-dalfopristin against Gram-positive bloodstream isolates. [J Antimicrob Chemother 1997; 40: 213–19.](#)
- Lamb HM, *et al.* Quinupristin/dalfopristin: a review of its use in the management of serious Gram-positive infections. [Drugs 1999; 58: 1061–97.](#)

La investigación sobre futuras fluoroquinolonas, de las que se confían tengan una afinidad muy elevada hacia las enzimas topoisomerasa-IV y DNA-girasa modificadas por la mutación de los genes que codifican su síntesis, solventarán (así se espera) la resistencia observada por el SARM hacia las fluoroquinolonas disponibles en la actualidad.

Linezolid – Zyvoxid® – (antibiótico con estructura oxazolidinona) es otra alternativa al tratamiento de las infecciones causadas por SARM. Su eficacia es notable, tanto en administración parenteral como en administración oral.

- Cercenado E, *et al.* In vitro activity of linezolid against multiply resistant Gram-positive clinical isolates. [J Antimicrob Chemother 2001; 47: 77–81.](#)
- Gemmell CG. Susceptibility of a variety of clinical isolates to linezolid: a European inter-country comparison. [J Antimicrob Chemother 2001; 48: 47–52.](#)
- Livermore DM. Linezolid in vitro: mechanism and antibacterial spectrum. [J Antimicrob Chemother 2003; 51 \(suppl S2\): ii9–ii16.](#)
- Tsiodras S, *et al.* Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. [Lancet 2001; 358: 207–8.](#)
- Wilson P, *et al.* Linezolid resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. [J Antimicrob Chemother 2003; 51: 186–8.](#)

Referencias bibliográficas sobre uso y administración de Linezolid – Zyvoxid®-

- Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinones: a review. [Drugs 2000; 59: 7–16.](#)
- Plouffe JF. Emerging therapies for serious gram-positive bacterial infections: a focus on linezolid. [Clin Infect Dis 2000; 31\(suppl 4\): S144–S149.](#)
- Perry CM, Jarvis B. Linezolid: a review of its use in the management of serious gram-positive infections. [Drugs 2001; 61\(4\): 525–51.](#)
- Bain KT, Wittbrodt ET. Linezolid for the treatment of resistant gram-positive cocci. [Ann Pharmacother 2001; 35: 566–75.](#)
- Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinone antibiotics. [Lancet 2001; 358: 1975–82.](#)

- Paladino JA. Linezolid: an oxazolidinone antimicrobial agent. [Am J Health-Syst Pharm 2002; 59: 2413–25.](#)
- Birmingham MC, *et al.* Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, Gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. [Clin Infect Dis 2003; 36: 159–68.](#)
- Wilcox MH. Efficacy of linezolid versus comparator therapies in Gram-positive infections. [J Antimicrob Chemother 2003; 51 \(suppl S2\): ii27–ii35.](#)

A modo de resumen de las alternativas de tratamiento del SARM en pacientes hospitalizados...

1) Tratamiento de los portadores nasales

a) Medidas preventivas:

- i) lavado frecuente de manos.
- ii) aislamiento de los pacientes con SARM.
- iii) eliminación de los catéteres colonizados.
- iv) ¿tratamiento de los portadores con Mupirocina en formulación tópica nasal?

2) Tratamiento de los pacientes

- a) Vancomicina en monoterapia; o asociada a un aminoglucósido si el patrón de susceptibilidad es adecuado.
- b) Teicoplanina (cuando la Vancomicina no es tolerada).
- c) Vancomicina + Rifampicina (o Fosfomicina) si la difusión tisular de la Vancomicina es insuficiente (infecciones óseas, osteoarticulares, endocarditis, meningitis).
- d) Cefotaxima + Fosfomicina (asociación sobre la que no se han llevado a cabo ensayos clínicos “randomizados”).
- e) Synercid® (Quinupristina, mesilato ~ Dalfopristina, mesilato).
- f) Linezolid (Zyvoxid®).

Zaragoza, 27 de febrero de 2011

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

- 5 -

Zaragoza

- 6 -

*Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza*