

[Primera página](#)
[Organigrama](#)
[Política de privacidad](#)
[Derechos de copia](#)

Secciones:

[Enlaces](#)
[Archivo](#)
[Club de lectura](#)
[Pautas de actuación](#)
[Debates](#)
[Casos clínicos](#)
[Arte y Medicina](#)

Revista:

[REMI 2001, Vol 1](#)
[REMI 2002, Vol 2](#)
[REMI 2003; Vol 3](#)
[REMI 2004; Vol 4](#)
[Índice temático](#)
[Buscar](#)

Auspiciada por la



REMI suscribe los principios del código HON.
[Compruébelo aquí.](#)

Revista Electrónica de Medicina Intensiva

[[Anterior](#)] [[Arriba](#)] [[Siguiete](#)]

Artículo nº C7. Vol 4 nº 8, agosto 2004.

Autores: M Mourelo y L Álvarez Rocha



Tratamiento antibiótico de la infección grave por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

[[HTML imprimible](#)]

[[Curso en Internet de sepsis grave](#)]

1. Introducción

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) está reconocido como uno de los patógenos humanos más importantes, responsable de gran número de infecciones.

El primer mecanismo de resistencia conocido en este microorganismo fue la producción de enzimas inactivadoras de la penicilina (penicilinasas), que determinó la pérdida de sensibilidad a este antibiótico. Su rápida extensión obligó a desarrollar nuevos fármacos (meticilina, oxacilina y nafcilina), entre los años 1960-64, que no fueran inactivados por estas enzimas.

Sin embargo, ya en el año 1961, se identificaron las primeras cepas resistentes a meticilina. *S. aureus* presenta en su membrana citoplasmática dos proteínas (PBP o Penicillin Binding Protein), esenciales para que se produzca la unión de la penicilina (betalactámicos) y pueda ejercer así su acción bactericida. La producción, mediada por el gen *mecA*, de una PBP alterada (PBP2a) con baja afinidad a betalactámicos es la responsable de esta resistencia [1]. Determina la pérdida de sensibilidad no solo a meticilina, sino también a la combinación de betalactámico/inhibidor de betalactamasas, a cefalosporinas y carbapenémicos. Además, se acompaña habitualmente de resistencia frente a otras familias de antibióticos no relacionadas con los betalactámicos (aminoglucósidos, lincosamidas, macrólidos, tetraciclinas, trimetoprim y sulfonamidas) [2]. En España predomina el llamado "clon ibérico", con un patrón de baja sensibilidad frente a clindamicina o fosfomicina, y con menos del 50% de las cepas susceptibles a rifampicina. En cambio, el 96% son sensibles a cotrimoxazol y cloramfenicol.

Más tarde, entre 1996 y 1997 se aíslan cepas de *S. aureus* con sensibilidad disminuida a glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina). Conocidos inicialmente como VISA (Vancomycin Intermediate *Staphylococcus aureus*), más tarde se propuso el término GISA (Glycopeptide Intermediate *Staphylococcus aureus*). No está claro que este mecanismo de resistencia sea mediado por genes *van* (implicados en la resistencia del enterococo). Otra posibilidad es un exceso de producción de peptidoglicano en estructuras de la pared celular.

El aumento progresivo de las resistencias en *S. aureus*, especialmente de la meticilin-resistencia, constituyen un problema sanitario de primer orden. Los porcentajes más altos de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) suelen encontrarse en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), pero es un problema que afecta al conjunto del hospital. En nuestro país, según datos del Estudio ENVIN sobre el global de las infecciones nosocomiales, su incidencia ha pasado durante el periodo 1998-2001 del 14% al 30%. Pero también, está siendo cada vez más frecuente su identificación como responsable de infecciones comunitarias [3, 4].

Los cambios descritos en los patrones de sensibilidad han obligado a la búsqueda de nuevas alternativas para el tratamiento de las infecciones causadas por este microorganismo. A continuación revisaremos las distintas posibilidades que existen en la actualidad.

2. Betalactámicos

(Penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, monobactámicos y asociaciones con inhibidores de betalactamasas): Dado que la resistencia a metilina implica también pérdida de sensibilidad a este grupo de antimicrobianos, no tienen cabida en el tratamiento del SARM. Esta norma general, sin embargo tiene alguna excepción. Por un lado, se están desarrollando nuevas cefalosporinas (BAL-9141 y S-3578) y nuevos carbapenémicos (CP-5609 y CS-023), con una afinidad aumentada para las PBP2, que ya han demostrado resultados positivos en las primeras fases de investigación [5, 6]. Por otro, en algunos estudios se ha observado que la asociación de vancomicina y cloxacilina o imipenem puede ser sinérgica [7].

3. Aminoglucósidos

(Estreptomina, kanamicina, gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina): No son fármacos antiestafilocócicos de primera elección, y sólo se usarán en combinación con glicopéptidos, por su posible efecto sinérgico, siempre que las cepas de SARM sean sensibles a ellas. Hay que recordar que su toxicidad renal se acumula a la de la vancomicina.

4. Glucopéptidos

(Vancomicina y teicoplanina): Constituyen aún el tratamiento de referencia para las infecciones causadas por SARM. Son fármacos con actividad bactericida lenta, tiempo-dependiente, que inhiben la síntesis del peptidoglicano y, además, pueden alterar la síntesis de RNA. Posiblemente este mecanismo de acción múltiple ha contribuido al escaso desarrollo de resistencias frente a ellos.

Penetran mal en diversos compartimentos corporales, tales como el líquido cefalorraquídeo (incluso con meninges inflamadas), los tejidos blandos (en particular biomateriales) y el parénquima pulmonar. En varios estudios farmacocinéticos se observaron concentraciones tisulares muy inferiores a las simultáneas en plasma [8], por lo que sería preciso asegurar niveles séricos muy elevados (superiores a 20 ngr/ml) durante la mayor parte del intervalo posológico para mantener su eficacia.

No se absorben por vía oral, y su vía de administración es la endovenosa, aunque con la teicoplanina también es posible la vía intramuscular. La vida media de la vancomicina es de 4-8 horas, y mayor de 70 horas la de la teicoplanina. Ambas se eliminan por filtración glomerular (80-100% de la dosis en 24 horas). Tanto el síndrome del hombre rojo, relacionado con una infusión rápida (en una hora), como la nefrotoxicidad son complicaciones mucho más frecuentes con la vancomicina. Además, debido a que los niveles séricos de la vancomicina pueden ser muy cambiantes es conveniente monitorizarlos, para mantener un valle de 10 a 20 mg/l, en pacientes críticos, con insuficiencia renal, obesos o con ascitis. Pero también es preciso hacerlo con la teicoplanina, sobre todo en caso de infección grave, bacteriemia persistente e insuficiencia renal, para mantener un valle superior a 10 mg/l (20 mg/l en caso de endocarditis). Finalmente, la administración en infusión continua de la vancomicina puede resultar ventajosa, ya que permitiría mantener unos niveles superiores a la CMI del microorganismo durante todo el intervalo posológico [9], e incluso podría reducir la toxicidad al mantener Cmax más uniformes, con picos más bajos, pero faltan estudios que lo demuestren.

Ambos glicopéptidos tienen un espectro similar, aunque la teicoplanina es algo menos activa frente a *Staphylococcus*, especialmente los coagulasa negativos. También es probable que la eficacia de ambos sea similar, pero la experiencia clínica existente es mayor con la vancomicina, especialmente en infecciones graves (endocarditis, meningitis, neumonía).

La dosis de vancomicina i.v. es de 30 a 50 mg/kg/día, y de 10 a 20 mg/día por vía intratecal. La dosis de teicoplanina es de 6 mg/kg/8h (3 dosis), continuándose después con 6 mg/kg/día (en infecciones graves se pueden usar 12 mg/kg/día). Ambos glicopéptidos precisan ajuste en caso de insuficiencia renal.

A pesar de todo, y aún ajustando las dosis y las formas de administración, en la práctica clínica la

respuesta de las infecciones graves por SARM a los glicopéptidos es impredecible, y puede fallar en casi la mitad de los casos [10], relacionándose fundamentalmente con las dificultades de penetración tisular ya comentadas. Por ello, para mejorar su eficacia se plantea la combinación con otros antimicrobianos. Ya se han citado betalactámicos y aminoglicósidos, pero también se ha observado sinergia con rifampicina, fosfomicina y cotrimoxazol, siempre que las cepas sean sensibles [11].

5. Linezolid

Es un antibiótico sintético, del grupo de las oxazolidinonas, con acción bacteriostática que actúa a nivel del complejo 50S del ribosoma, impidiendo el ensamblaje del RNA [12]. Se puede administrar por vía intravenosa u oral, con una biodisponibilidad del 100%, y alcanza su pico máximo a las 2 horas. Se metaboliza en el hígado (sin inducción del citocromo P-450), y se elimina preferentemente (80%) por la orina. Se distribuye adecuadamente por los distintos compartimentos corporales, con muy buena difusión a nivel de parénquima pulmonar, tejido óseo (60%) y LCR (70%).

Es activo frente a microorganismos grampositivos, incluyendo SARM y GISA. Su CMI no se afecta por la resistencia a metilina, ciprofloxacino ni a glicopéptidos, y tiene un efecto postantibiótico de 1 a 3 horas. Su actividad antimicrobiana es tiempo-dependiente, y la asociación con rifampicina puede ser sinérgica [11].

Desde el punto de vista clínico, su mejor eficacia la ha demostrado hasta ahora en el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas, y de neumonías. Así, en el estudio de Wunderink RG, et al. [13], sobre un total de 160 pacientes con neumonía nosocomial por SARM documentada, la tasa de curación fue significativamente mayor con linezolid que con vancomicina (59% contra 35,5%; $p < 0,01$), y además linezolid fue un factor independiente asociado a una mayor supervivencia (OR 2,2; IC 95%: 1-4,8). Pero también puede ser útil como tratamiento de rescate en infecciones del sistema nervioso central causadas por cocos grampositivos (incluidos SARM y enterococo resistente a vancomicina), en las que habían fracasado los glicopéptidos [14].

Sin embargo, aunque puede ser una buena opción en la endocarditis y en las infecciones del inmunodeprimido, aún se requiere más experiencia. Por el contrario, es una alternativa adecuada a los glicopéptidos como terapia secuencial por vía oral.

La dosis recomendada en adultos son 600 mg. cada 12 horas. No precisa ajustes en caso de insuficiencia renal, ni tampoco en insuficiencia hepática leve o moderada. Hay que recordar que se han descrito trombopenias reversibles en el 3% de los casos, cuando el tratamiento excede de dos semanas. También interacciona con fármacos adrenérgicos y serotoninérgicos, pudiendo aumentar la respuesta presora cuando se administran conjuntamente.

6. Quinupristina-dalfopristina

Esta asociación antibiótica, en proporción 30:70, que pertenece a la familia de macrólidos-lincosamidas-estreptograminas, inhibe de forma irreversible la síntesis de proteínas al actuar en la subunidad 50S del ribosoma [12]. Su acción es bactericida, aunque cada uno de sus componentes por separado se comporta como bacteriostático. Su vía de administración es exclusivamente endovenosa, a dosis de 7,5 mg/kg dos a tres veces al día. Su vida media es de 1,4 horas, pero aumenta con el empleo de dosis elevadas o múltiples por saturación del metabolismo hepático y por aparición de metabolitos activos. Se metaboliza de forma rápida en el hígado, y se elimina preferentemente por vía biliar. Alcanzan concentraciones elevadas en el citoplasma celular, pero no difunden al LCR.

Dentro de su espectro de acción se incluye tanto SARM como GISA, pero conviene resaltar que puede comportarse como bacteriostático frente a algunas cepas de SARM. Desde el punto de vista clínico su uso se reserva para aquellas neumonías nosocomiales o infecciones complicadas de piel y tejidos blandos causadas por SARM, que no puedan recibir glicopéptidos o linezolid [15]. De todas formas, hay que destacar su efecto sinérgico con vancomicina, que resultó de utilidad para el tratamiento de infecciones graves por SARM refractarias a la monoterapia con glicopéptidos [16].

También se ha observado sinergia cuando se combinó con gentamicina o rifampicina.

7. Otros antiestafilocócos

La rifampicina, a pesar de su actividad bactericida y de su buena penetración tisular, ha de reservarse para tratamientos de combinación, ya que en monoterapia generan con facilidad la aparición de mutantes resistentes [12]. Su dosis habitual es de 10 mg/kg/día, precisando ajustarse en caso de insuficiencia renal o hepática graves. El cotrimoxazol, con efecto bacteriostático y buena difusión por el organismo, incluido el LCR, mantiene unos buenos niveles de sensibilidad frente a SARM [12]. El uso en combinación, siempre que la cepa sea sensible, es una buena alternativa para el tratamiento de infecciones graves (no endocarditis) por este microorganismo. La dosis a emplear es de 5mg/kg/12h de trimetoprim, necesitando modificarse en presencia de disfunción renal o hepática.

Finalmente, otros fármacos que actualmente están en investigación, aparte de los ya mencionados anteriormente, son: lipopéptidos (daptomicina), glicopéptidos (oritavancina y dalbavancina), derivados de la minociclina (tigecyclina) y nuevas quinolonas [11].

8. Propuestas de tratamiento de la infección grave por SARM

De acuerdo con todo lo expuesto, hay que continuar destacando que los glicopéptidos siguen siendo, en general, los fármacos de primera elección en este grupo de infecciones. Sin embargo, las tasas de respuesta irregulares obtenidas con estos antibióticos y la aparición de nuevos fármacos antiestafilocócos, recomiendan hacer las siguientes puntualizaciones terapéuticas:

Neumonía: vancomicina o linezolid. Dada la baja tasa de respuesta obtenida habitualmente con el glicopéptido en monoterapia, valorar su asociación con cotrimoxazol o rifampicina, siempre que la cepa sea sensible. Duración del tratamiento de 7 a 21 días, según la evolución clínica.

Infecciones del Sistema Nervioso Central: a) vancomicina, valorando la asociación de rifampicina o cotrimoxazol, si la cepa es sensible a estos últimos. Considerar también la administración intratecal o intraventricular de vancomicina en los casos con mala evolución [17]; b) linezolid, en casos de mala evolución o de toxicidad de la vancomicina. Duración del tratamiento de 10 a 14 días.

Endocarditis sobre válvula nativa: vancomicina (4 a 6 semanas), asociada a gentamicina (la primera semana).

Endocarditis sobre válvula protésica: vancomicina asociada a rifampicina (6 a 8 semanas) y gentamicina (2 semanas).

9. Bibliografía

1. Utsui YT. Role of an altered penicillin-binding protein in methicillin- and cephem-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 397-403.
2. Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 781-791.
3. Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 178-182.
4. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003; 290: 2976-2984.
5. Jones RN, Deshpande LM, Mutnick AH, Biedenbach DJ. In vitro evaluation of BAL9141, a novel parenteral cephalosporin active against oxacillin-resistant staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 915-932.
6. Tsuji M, Takema M, Miwa H, Shimada J, Kuwahara S. In vivo antibacterial activity of S-3578, a new broad-spectrum cephalosporin: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* experimental infection models. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2507-2512.

7. Domaracki BE, Evans AM, Venezia RA. Vancomycin and oxacillin synergy for methicillin-resistant staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1394-1396.
8. Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, Furlan G, Broccali G, Malena M et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 865-869.
9. Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, Rauss A, Pean Y, Misset B et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe Staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2460-2467.
10. Fagon J, Patrick H, Haas DW, Torres A, Gibert C, Cheadle WG et al. Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia. Prospective randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. *Nosocomial Pneumonia Group. Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 753-762.
11. Bert F. Risk factors and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Presse Med* 2002; 31: 1792-1796.
12. Khare M, Keady D. Antimicrobial therapy of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 165-177.
13. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003; 124: 1789-1797.
14. Viale P, Pagani L, Cristini F, Stefini R, Bergomi R, Colombini P et al. Linezolid for the treatment of central nervous system infections in neurosurgical patients. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 456-459.
15. Johnson AP, Livermore DM. Quinupristin/dalfopristin, a new addition to the antimicrobial arsenal. *Lancet* 1999; 354: 2012-2013.
16. Sgarabotto D, Cusinato R, Narne E, Scano F, Zignol M, Gambino A et al. Synercid plus vancomycin for the treatment of severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci infections: evaluation of 5 cases. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 122-126.
17. Luer MS, Hatton J. Vancomycin administration into the cerebrospinal fluid: a review. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 912-921.

M. Moruelo y L. Álvarez Rocha
Complejo Hospitalario Juan Canalejo, A Coruña
©REMI, <http://remi.uninet.edu>. Agosto 2004.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus* resistente a metilina, Control de infecciones, Resistencia a antibióticos, Cuidados Intensivos.

Busque en REMI con Google:

[Envía tu comentario para su publicación](#)