

Editorial

¿Dispondremos de antimicrobianos adecuados frente a *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina?

J.L. Muñoz Bellido y J.A. García-Rodríguez

Departamento de Microbiología, Hospital Universitario de Salamanca

Pese a que las primeras cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (SARM) se detectaron a principios de los años 1960, apenas unos meses después de la aparición en el mercado de ésta y de las primeras penicilinas isoxazólicas, los principales hitos epidemiológicos relacionados con este microorganismo han tenido lugar mucho después. Tras años de constituir un hallazgo infrecuente, a partir de finales de la década de 1970 su presencia en los hospitales norteamericanos empezó a crecer, hasta convertirse en un patógeno habitual, como había empezado a ocurrir ya también en Europa. En el momento actual, más del 60% de las cepas nosocomiales de *S. aureus* que se aíslan en Estados Unidos son resistentes a la meticilina (1), y en Europa la cifra media se sitúa en torno al 20% (2), aunque con grandes variaciones de unos países a otros. En España, los datos del último EPINE (3) muestran un porcentaje de resistencia a la meticilina entre los aislamientos nosocomiales de *S. aureus* del 42%. Después de convertirse en uno de los patógenos nosocomiales por excelencia, hace unos años se comenzó a observar en el ámbito extrahospitalario y desde finales de los años 1990 se percibe un notable incremento en su prevalencia extrahospitalaria. Los datos del NNIS (1) ofrecen cifras de resistencia a la

meticilina en torno al 50% en los aislamientos procedentes de la comunidad, y estudios recientes (4) muestran un porcentaje de portadores nasales en la comunidad, en 2004, próximo al 10%, cuando apenas tres años antes no llegaba al 1%. En nuestros días, también según el último EPINE (3), el 34,8% de las cepas de *S. aureus* aisladas de pacientes extrahospitalarios son resistentes a la meticilina.

La importancia de SARM está directamente vinculada a los problemas terapéuticos que plantea, como consecuencia de su resistencia a los antimicrobianos. La expresión del gen *mec* y la producción de una proteína fijadora de penicilina (PBP) de baja afinidad (PBP2'), le convierten en resistente a los betalactámicos en general. Pero además, esta resistencia con frecuencia va acompañada, en algunos casos de forma casi sistemática, de resistencia a los macrólidos, las tetraciclinas, los aminoglucósidos, las fluoroquinolonas, las rifamicinas y otros antibióticos. Durante años, sólo los glucopéptidos garantizaban una actividad universal frente a SARM, pero desde mediados de la pasada década la actividad de éstos comenzó a verse afectada. A partir de entonces se empezaron a encontrar cepas de SARM con sensibilidad intermedia (*S. aureus* con sensibilidad intermedia a los glucopéptidos GISA) (5) y con resistencia de

alto grado a los glucopéptidos (*S. aureus* resistente a la vancomicina, SARV) (6). Su frecuencia se ha mantenido baja, pero ya desde el principio planteaba un peligro potencial evidente. Así, en 1997, Gaynes (7) advertía que “por primera vez desde la aparición de los antimicrobianos, nos enfrentamos a la pérdida de su eficacia para el tratamiento de las infecciones humanas”.

Esta situación, acentuada por problemas menos frecuentes en nuestro medio, pero preocupantes en otras zonas como Estados Unidos, como es el de la resistencia de los enterococos a la vancomicina, empezaba a hacer acuciante la necesidad de nuevos antimicrobianos activos frente a grampositivos resistentes.

Los primeros fármacos en aportar nuevas posibilidades fueron la combinación quinupristina-dalfopristina y las oxazolidinonas, fundamentalmente el linezolid. Ambos antimicrobianos actúan sobre el ribosoma bacteriano inhibiendo la síntesis proteica. La primera ha mostrado buenos resultados en diversos cuadros, como infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones asociadas a catéter y neumonía nosocomial. Sin embargo, problemas como su coste, la necesidad de administrarla mediante catéter central y su perfil de efectos secundarios, han limitado su uso. El linezolid presenta características muy favorables, como su actividad uniforme frente a todas las cepas de *S. aureus*, con independencia de su sensibilidad a la meticilina y la vancomicina, y una biodisponibilidad del 100% por vía oral, pero se trata de un antimicrobiano bacteriostático. Ha mostrado resultados comparables, o incluso superiores, a los de la vancomicina en infecciones de piel y tejidos blandos, bacteriemia y neumonía por SARM. Los datos disponibles sugieren incluso una posible utilidad en endocarditis, aunque se requiere más información para poder avalar el uso de un antimicrobiano bacteriostático en un tipo de cuadro para el que siempre se ha considerado que la actividad bactericida es trascendental (8).

El desarrollo de nuevos agentes debe tender, como en buena parte es el caso de linezolid y quinupristina-dalfopristina, hacia antimicrobianos que sean activos frente a SARM sin perder actividad frente a otros estafilococos, y que extiendan su actividad también a cepas GISA, SARV e incluso a otros grampositivos problemáticos, como los enterococos resistentes a la vancomicina. Además, es muy recomendable que tengan mecanismos de acción diferentes de los de otros fármacos activos de uso habitual frente a los grampositivos, a fin de evitar resistencias cruzadas, y que sean capaces de actuar en circunstancias problemáticas, pero relativamente frecuentes cuando se trata de grampositivos, como es la formación de biopelículas.

En este sentido, la evolución de los glucopéptidos ha llevado al desarrollo de la daptomicina, un nuevo lipopéptido cíclico bactericida frente a SARM. Pese a poder considerarse un derivado de los glucopéptidos, su mecanismo de acción es diferente, ya que actúa insertándose en la membrana citoplásmica de los grampositivos y ocasionando la formación de poros que llevan a una rápida despolarización de la membrana. Como consecuencia, es activa frente a microorganismos en crecimiento estacionario, incluyendo los presentes en biopelículas, y las cepas resistentes a la daptomicina, además de seleccionarse con baja frecuencia, son sensibles a los glucopéptidos. En el aspecto que nos ocupa, que es del comportamiento frente a SARM, su actividad frente a éstos y frente a cepas sensibles a la meticilina es similar, mostrándose bactericida en todos los casos, incluso con inóculos altos y en fase estacionaria. Inicialmente se publicó que también es activa frente a GISA y SARV, pero estudios recientes sugieren una cierta correlación entre la sensibilidad reducida a los glucopéptidos y a la vancomicina y el incremento de las CMI de la daptomicina (9). Aunque se requieren estudios más detallados, la existencia de, al menos, un cierto grado de resistencia cruzada, podría afectar a la utilidad de la daptomicina si se extiende el problema de las cepas GISA.

En cuanto a la experiencia *in vivo*, los ensayos clínicos han mostrado un comportamiento equiparable al de la vancomicina en diversas infecciones, como de piel y tejidos blandos, bacteriemia y endocarditis, pero no es útil en la neumonía, ya que su acción es inhibida por el tensioactivo pulmonar. En Estados Unidos fue autorizada en 2003, inicialmente para el tratamiento de las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, y en 2006 para el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis infecciosa de cavidades derechas causadas por *S. aureus* sensible o resistente a la meticilina. En Europa ha sido autorizada, por el momento, para el tratamiento de las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.

Dentro del mismo grupo se encuentran en desarrollo otras moléculas, como la oritavancina y la telavancina, derivadas de la vancomicina, y la dalbavancina, derivada de la teicoplanina. Estos nuevos derivados hidrofóbicos de la vancomicina parecen mantener su actividad no sólo frente a SARM sino también frente a cepas resistentes a la vancomicina, probablemente por su mecanismo de acción múltiple, ya que estos antimicrobianos mantienen una acción sobre la síntesis de la pared bacteriana similar a la de la vancomicina y además producen una disrupción de la membrana citoplásmica, de modo semejante a la daptomicina. La presencia de un componente lipídico en su molécula influye en su mecanismo de acción y les dota de una

prolongada semivida de eliminación, al igual que ocurre con la daptomicina. De hecho, los estudios clínicos en marcha con estos fármacos en infecciones de piel y tejidos blandos y bacteriemia se están realizando con una dosificación cada 24 horas, en el caso de la oritavancina y la telavancina, y con una dosis semanal en el caso de la dalbavancina.

Estos últimos antibióticos presentan algunas características favorables ya observadas en la daptomicina, como son su actividad frente a microorganismos en biopelículas, y además algunos penetran activamente en los macrófagos y solventan la sensibilidad al tensioactivo de la daptomicina.

En conjunto, este nuevo grupo de glucolipopéptidos, por tanto, puede acabar constituyendo un subgrupo con entidad propia dentro de los glucopéptidos, por su mecanismo de acción, espectro y farmacocinética diferenciados. Su actividad frente a SARM, GISA y SARV, sus mecanismos de acción combinados, que hacen presumible una baja selección de resistencias, y la actividad sobre células en crecimiento estacionario, que permite una actuación más eficaz que la de los glucopéptidos actuales frente a biopelículas, permiten tener buenas expectativas sobre su futuro.

Otro nuevo grupo de antimicrobianos con actividad frente a grampositivos, incluyendo SARM, son las glicilciclinas, y más en concreto la tigeciclina. Las modificaciones introducidas en el tetraciclo básico de las tetraciclinas permiten evitar los principales mecanismos de resistencia que afectan a éstas (bombas de expulsión activas y protección ribosómica), y les hace recuperar buena parte del primitivo espectro teórico de las tetraciclinas. A diferencia de la mayor parte de los nuevos antimicrobianos activos frente a grampositivos, que tienen un espectro bastante restringido a este grupo, se trata de antimicrobianos bacteriostáticos de muy amplio espectro, que incluye también a SARM. La tigeciclina, aprobada para infecciones de piel y tejidos blandos y abdominales, supone una posibilidad terapéutica más en infecciones por SARM. Probablemente su principal campo de aplicación sean las infecciones de herida quirúrgica, en particular las relacionadas con cirugía abdominal, en las cuales SARM aparece entre los patógenos a cubrir, ya que se trata del único de los nuevos agentes efectivos frente a SARM que además cubre al resto de los posibles implicados en este tipo de infecciones. En los casos en que esto no ocurra están menos claras las ventajas que pueda aportar respecto a los regímenes terapéuticos vigentes. También es razonable su uso empírico en infecciones de piel y tejidos blandos, sobre todo en circunstancias en que no se pueda descartar la implicación tanto de gramnegativos como de SARM. Una tercera aplicación de la tigeciclina va a ser, con toda probabilidad, las infecciones microbiológica-

mente probadas por grampositivos multirresistentes, SARM entre ellos. Sin embargo, así como en los casos anteriores su actividad frente a estos patógenos, junto con su espectro, la ponen en clara ventaja respecto a otras opciones, en infecciones monoetiológicas por un grampositivo multirresistente sus ventajas respecto a otras alternativas (linezolid, daptomicina, etc.) todavía están por demostrar.

Afortunadamente, aparte de estos nuevos fármacos activos frente a grampositivos más avanzados en su desarrollo o ya en uso en diversos países, asistimos a una importante expansión de los antimicrobianos con actividad frente a los grampositivos multirresistentes.

Uno de los grupos más prometedores es el de las cefalosporinas activas frente a SARM. La idea de desarrollar betalactámicos capaces de actuar frente a SARM no es nueva. Ya en los años 1980 se obtuvo alguna penicilina con este comportamiento, y a lo largo de la década de 1990 fueron numerosos los intentos de desarrollar cefalosporinas capaces de ser clínicamente eficaces frente a SARM. Sin embargo, el único que hasta ahora ha mostrado un avance esperanzador es el ceftobiprol, actualmente en fase III de ensayos clínicos (10). Se trata de una 7-aminotiazol cefalosporina cuya estructura cíclica en posición 3 (vinilopirrolidona) le permite una unión eficaz a la PBP2'. Su actividad *in vitro* frente a SARM se resiente sólo muy discretamente respecto a su actividad frente a las cepas sensibles a la meticilina, incluso en condiciones de inducción intensa de *mecA*. Por lo demás, como todos los betalactámicos es bactericida, muestra un buen comportamiento sobre los estreptococos y neumococos, y una actividad frente a los gramnegativos equiparable a la de una cefalosporina de tercera o cuarta generación.

Puesto que, objetivamente, y en ausencia de mecanismos de resistencia adquiridos, la actividad antiestafilocócica de los betalactámicos es superior a la de los glucopéptidos, podrían ser una alternativa que, como la tigeciclina, combine una buena acción frente a SARM con una buena actividad frente a gramnegativos. No obstante, su uso como antimicrobiano de amplio espectro puede verse condicionado por la situación de expansión de las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), frente a las que su comportamiento es similar al de las cefalosporinas de tercera generación.

Actualmente se encuentran en desarrollo varias carba-penemas activas frente a SARM, pero su fase de estudio es aún muy precoz.

En fases preliminares de desarrollo se encuentran numerosas moléculas de diferentes familias, con potencial actividad frente a SARM. Por una parte, nuevos lipopéptidos, oxazolidinonas, etc.; por otra, diferentes moléculas perte-

necientes a otras familias, algunas con mecanismos de acción novedosos:

- Nuevas diaminopirimidinas, activas frente a cepas resistentes a trimetoprima y con potente actividad bactericida frente a SARM.
- Nuevas fluoroquinolonas, como DC 159a.
- Nuevos inhibidores de las topoisomerasas, distintos de las fluoroquinolonas.
- Nuevos agentes péptido-miméticos, como las cerageninas, con una potente actividad frente a bacterias en biopelículas, y sobre los que se está estudiando su inclusión en polímeros de liberación lenta.
- Inhibidores de la síntesis de ácidos grasos, que actúan sobre la enoil-ACP-reductasa interfiriendo la síntesis de ácidos grasos bacterianos, y que muestran una potente y homogénea actividad antiestafilocócica (CMI de <0,008 a 0,1 mg/l frente a SARM).

Es evidente que no todas estas moléculas llegarán a estar en uso clínico por diferentes inconvenientes que irán surgiendo a lo largo de las diferentes fases de su desarrollo. Sin embargo, algunas de ellas, como la daptomicina y la tigeciclina, ya incrementan en este momento, en diversos países, el arsenal de fármacos activos frente a SARM, y otras como la telavancina, la dalbavancina o el ceftobiprol podrían no tardar mucho en hacerlo. La actividad actual en el desarrollo de fármacos augura que la disponibilidad de antimicrobianos frente a SARM, y frente a los grampositivos multirresistentes en general, va a ser cada vez mayor. El principal desafío en ese momento va a ser decidir en qué medida y en qué circunstancias esos fármacos, considerando la relación coste/efectividad, merecen desplazar a los actuales, y establecer un orden de prelación entre ellos en las diferentes situaciones clínicas.

Correspondencia: Prof. J.A. García Rodríguez, Departamento de Microbiología, Hospital Universitario de Salamanca, Pº de San Vicente 108, 37007 Salamanca. Tel.: 92 326 48 25. Fax: 92 326 22 61. e-mail: jagarro@usal.es

BIBLIOGRAFÍA

1. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32: 470-485.
2. Appelbaum, P.C. *MRSA—The tip of the iceberg*. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (Suppl. 2): 3-10.
3. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. *Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España (EPINE). Resultados del estudio del año 2005 y evolución 1990-2005: 16 años*. <http://www.mpsp.org/mpsp/EPINE06>
4. Creech, C.B., Kernodle, D.S., Alsentzer, A., Wilson, C., Edwards, K.M. *Increasing rates of nasal carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in healthy children*. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 617-621.
5. Hiramatsu, K., Hanaki, H., Ino, T., Yabuta, K., Oguri, T., Tenover, F.C. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical strain with reduced vancomycin susceptibility*. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 135-136.
6. Chang, S., Sievert, D.M., Hageman, J.C. y cols. *Infection with vancomycin-resistant Staphylococcus aureus containing the vanA resistance gene*. *N Engl J Med* 2003; 348: 1342-1347.
7. Gaynes, R. *The impact of antimicrobial use on the emergence of antimicrobial-resistant bacteria in hospitals*. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 757-766.
8. Falagas, M.E., Manta, K.G., Ntziora, F., Vardakas, K.Z. *Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: A systematic review of the published evidence*. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 273-280.
9. Mariani, P.G., Sader, H.S., Jones, R.N. *Development of decreased susceptibility to daptomycin and vancomycin in a Staphylococcus aureus strain during prolonged therapy*. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 481-483.
10. Livermore, D.M. *Can β -lactams be re-engineered to beat MRSA?* *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (s2): 11-16.