

J. Vila¹
J. Barberán²

¿Necesitamos guías de tratamiento para infecciones por bacterias multirresistentes?

¹ Servicio de Microbiología
Hospital Clínic
Barcelona

² Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Central de la Defensa Gómez
Ulla Madrid

En la última década la resistencia bacteriana a los antibióticos ha aumentado de una manera notable y en algunos casos realmente dramática. Por ello, no es de extrañar que la Organización Mundial de la Salud considere las infecciones ocasionadas por microorganismos multirresistentes como una de las enfermedades emergentes. Entre los microorganismos en los que se ha observado un aumento de la resistencia cabe destacar el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y más recientemente de carbapenemasas, y finalmente cepas panresistentes de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*¹⁻⁶. Por su carácter de patógeno primario el SARM probablemente es, de los microorganismos citados anteriormente, el que represente una mayor amenaza clínica, por ello el desarrollo de nuevos agentes antibacterianos se ha focalizado en este microorganismo y por extensión a las otras bacterias grampositivas. Sin embargo, la problemática generada por bacilos gramnegativos multirresistentes va *in crescendo* y esta situación no se refleja en el desarrollo de nuevos agentes antibacterianos frente a este grupo de bacterias. A modo de ejemplo, el porcentaje de cepas de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenemas ha aumentado del 0% en el año 2000 al 24% en el año 2005, y para ciprofloxacino de 10 al 31% en el mismo periodo de tiempo. En la actualidad, en el Hospital Clínic de Barcelona un 4% de *E. coli* causantes de bacteremia son productores de BLEE.

Un aspecto importante a tener en cuenta es que los microorganismos multirresistentes han dejado de ser exclusivos del ámbito hospitalario para extenderse a la comunidad, sobre todo en residencias geriátricas y centros sociosanitarios, en parte debido al contacto previo de los pacientes con el sistema sanitario. Caben destacar en este medio los SARM y los *E. coli* productores de BLEE.

Las infecciones causadas por estas bacterias son abordadas frecuentemente por médicos pertenecientes a varias especialidades (infectólogos, microbiólogos, internistas, neumólogos, hematólogos, intensivistas, etc.) con distinta formación, conocimiento y perspectiva del problema. El resultado, como han demostrado algunos trabajos, se traduce en una forma de actuar heterogénea y en un mayor riesgo de errar el tratamiento de consecuencias desastrosas: aumento de la morbimortalidad y de las resistencias, y uso indiscriminado de antibióticos con daño ecológico colateral asociado⁷⁻⁹.

En la actualidad, una gran parte de los antibióticos disponibles no son aptos para el tratamiento de los patógenos multirresistentes. En ocasiones las posibilidades de elección se reducen a un solo fármaco, como es el caso de colistina para *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, y un carbapenem para enterobacterias productoras de BLEE, con el riesgo que esto supone de desarrollo de cepas resistentes asociado con la presión selectiva ejercida por la utilización del antibiótico^{10,11}. Incluso vancomicina es cuestionada para el tratamiento de las infecciones por SARM cuando la CMI₉₀ es ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$ ¹². Así mismo, la falta de rentabilidad económica ha llevado a una disminución de la investigación en nuevos antibióticos, tan necesarios en estos tiempos de multirresistencia¹³. Para los bacilos gramnegativos únicamente ha aparecido tigeciclina¹⁴, la cual no es activa frente a *P. aeruginosa*; sin embargo, para los grampositivos ya disponemos de la propia tigeciclina, linezolid y daptomicina¹⁵. Afortunadamente, otros nuevos antimicrobianos ya están en camino y es posible que pronto vean la luz en la clínica, como dalbavancina, telavancina, oritavancina, ceftobiprole y ceftarolina¹⁵⁻¹⁷.

Por otro lado, la evidencia de eficacia clínica de los antibióticos más recientes frente a los microorganismos multirresistentes no es lo suficientemente amplia para resolver los problemas terapéuticos reales que estos presentan. Por exigencias de las agencias reguladoras, la mayoría de los ensayos clínicos se han realizado en infecciones complicadas de piel y partes blandas¹⁸⁻²⁰, con excepción de linezolid en neumonía nosocomial²¹, tigeciclina en la

Correspondencia:
José Barberán López
Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla
Glorieta del Ejército, s/n.
28047 Madrid
Correo electrónico: josebarberán@telefonica.net

infección intraabdominal²² y daptomicina en bacteriemia y endocarditis²³. Además, es evidente que nunca va a haber estudios prospectivos, comparativos y aleatorizados en todas y cada una de las infecciones posibles, en algunas por su baja prevalencia. En estas situaciones, el conocimiento del perfil farmacocinético y farmacodinámico (FC/FD) de los antibióticos y en concreto de los índices que predicen su eficacia y fracaso, puede ser muy esclarecedor y ayudar a definir el papel clínico real de cada uno de ellos²⁴⁻²⁶.

La dificultad de tratar los patógenos multirresistentes, la necesidad de unificar estrategias frente a ellos y la limitada evidencia de los nuevos antibióticos, justifica la realización de guías de tratamiento. En este tipo de documentos se hacen una serie de recomendaciones terapéuticas desarrolladas por un conjunto de expertos, en representación de una o varias Sociedades Médicas, basadas en la mejor evidencia científica y en sus opiniones personales, cuando aquella no es suficiente, a partir de datos microbiológicos, farmacodinámicos y farmacocinéticos. En las guías, los estudios más relevantes publicados, obtenidos de las principales bases de datos, se evalúan de forma crítica para estratificar su nivel de evidencia, que luego es trasladada a distintos grados de recomendación²⁷⁻²⁹. Las guías van dirigidas a todos los profesionales sanitarios que intervienen en el tratamiento de la infección, y su finalidad es mejorar la efectividad y disminuir la mortalidad. Algunas de ellas ya han sido validadas en estudios prospectivos, confirmando su utilidad⁸.

La guía de tratamiento de SARM que aquí se presenta (págs. 234-258), viene a consensuar las pautas terapéuticas ante los cambios que este microorganismo ha experimentado, particularmente por la pérdida de efectividad de vancomicina cuando la CMI₉₀ es $\geq 1\mu\text{g/ml}$, la introducción de nuevos fármacos activos frente a él con evidencia clínica aún en desarrollo y que es necesario posicionar, y la conveniencia de aplicar los parámetros FC/FD de los antibióticos anti SARM.

BIBLIOGRAFÍA

- Karlowsky JA, Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, Sahm DF, Volturo GA. Prevalence of antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the United States in 2002. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004;3:7-14.
- Rodríguez-Cr eixems M, Alcal a L, Muñoz P, Cercenado E, Vicente T, Bouza E. Bloodstream infections: Evolution and trends in the microbiology workload, incidence, and etiology, 1985-2006. *Medicine* 2008;87:234-49.
- Rodríguez Baño J, Pascual A. Microorganismos multirresistentes,  adquisici n nosocomial o comunitaria? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22:505-6.
- Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, Sanza LT, Como-Sabetti K, Jeringan JA, et al. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Disease in Three Communities. *N Engl J Med* 2005;352:1436-44.
- Hernández JR, Pascual A, Cantón R, Martínez-Martínez L; Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH). *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles (Proyecto GEIH-BLEE 2000). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:77-82.
- Valverde A, Coque TM, Sánchez-Moreno MP, Rollán A, Baquero F, Cantón R. Dramatic increase of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae* during non-outbreak situations in Spain. *J Clin Microbiol* 2004;42:4769-75.
- Halm EA, Atlas SJ, Borowsky LH, Benzer TI, Metlay JP, Chang Y, et al. Understanding Physician Adherence With a Pneumonia Practice Guideline Effects of Patient, System, and Physician Factors. *Arch Intern Med* 2000;160:98-104.
- Menéndez R, Torres A, Zalac n R, Aspa J, Martín-Villasclaras JJ, Border as L, et al. Guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia: predictors of adherence and outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:757-62.
- Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 2001;1:101-14.
- Evans ME, Feola DJ, Rapp RP. Polymyxin B sulfate and colistin: old antibiotics for emerging multiresistant Gram-negative bacteria. *Ann Pharmacother* 1999;33:960-7.
- Ahmad M, Urban C, Mariano N, Bradford PA, Calcagni E, Projan SJ, et al. Clinical characteristics and molecular epidemiology associated with imipenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1999;29:352-5.
- Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008;46:193-200.
- Baquero  beda JL, Barberán López J.  Tendremos nuevos antibióticos? *Rev Esp Quimioter* 2006;19:113-6.
- Wilcox MH. Efficacy of tigecycline in complicated skin and skin structure infections and complicated intra-abdominal infections. *J Chemother* 2005;17 (Suppl 1):23-9.
- Aksoy DY, Unal S. New antimicrobial agents for the treatment of Gram-positive bacterial infections. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:411-20.
- O'Neill AJ. New antibacterial agents for treating infections caused by multi-drug resistant Gram-negative bacteria. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:297-302.
- Vergidis PJ, Falagas ME. Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: the emerging threat and potential novel treatment options. *Cur Opin Investig Drugs* 2008;9:176-83.
- Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C, et al. Linezolid versus Vancomycin in Treatment of Complicated Skin and Soft Tissue Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2260-6.
- Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E, for the Tigecycline 300 and 305 cSSSI Study Groups. The Efficacy and Safety of Tigecycline in the Treatment of Skin and Skin-Structure Infections: Results of 2 Double-Blind Phase 3 Comparison Studies with Vancomycin-Aztreonam. *Clin Infect Dis* 2005;41:S341-53.
- Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI; Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004;38:1673-81.

21. 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;124:1789-97.
22. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E, for the Tigecycline 301 and 306 Study Groups. The Efficacy and Safety of Tigecycline for the Treatment of Complicated Intra-Abdominal Infections: Analysis of Pooled Clinical Trial Data. *Clin Infect Dis* 2005;41:S354-67.
23. Fowler Jr VG, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006;355:653-65.
24. Rayner CR, Forrest A, Meagher AK, Birmingham MC, Schentag JJ. Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use programme. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:1411-23.
25. Safdar N, Andes D, Craig WA. In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:63-68.
26. MacGowan AP. Tigecycline pharmacokinetic/pharmacodynamic update. *J Antimicrob Agents* 2008;62 (Suppl. 1):i11-i16.
27. Grimshaw J, Eccles M, Russell I. Developing clinically valid practice guidelines. *J Eval Clin Pract* 1995;1:37-48.
28. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001;323:334-6.
29. Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Cook RJ. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1995;274:1800-4.