

Emergencia de resistencia a vancomicina en *Staphylococcus aureus*

THERESA L. SMITH, MICHELE L. PEARSON, KENNETH R. WILCOX, COSME CRUZ, MICHAEL V. LANCASTER, BARBARA ROBINSON-DUNN, FRED C. TENOVER, MARCUS J. ZERVOS, JEFFREY D. BAND, ELIZABETH WHITE, WILLIAM R. JARVIS. EMERGENCE OF VANCOMYCIN RESISTANCE IN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*.
TRADUCIDO DE THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 1999;340:493.

Antecedentes: desde la emergencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, el glucopéptido vancomicina ha sido el único tratamiento uniformemente efectivo para las infecciones estafilocócicas. En 1997, se identificaron en Estados Unidos dos infecciones debidas a *S. aureus* con reducida susceptibilidad a vancomicina.

Métodos: investigamos a dos pacientes con infecciones debidas a *S. aureus* con resistencia intermedia a glucopéptidos, definida por una concentración inhibitoria mínima de 8 a 16 µg/mL. Para valorar el estado de portador y la transmisión de estas cepas de *S. aureus*, cultivamos muestras de los pacientes y sus contactos y evaluamos los aislamientos.

Resultados: el primer paciente era un hombre de 59 años de edad, en Michigan con diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica. El paciente padeció peritonitis debida a *S. aureus* con resistencia intermedia a glucopéptidos después de 18 semanas de tratamiento con vancomicina para peritonitis recurrente por *S. aureus* resistente a meticilina relacionada con diálisis. La remoción del catéter peritoneal más tratamiento con rifampicina y trimetoprim/sulfametoxazol

erradicaron la infección. El segundo paciente era un hombre de 66 años de edad con diabetes, en Nueva Jersey. Ocurrió una infección del torrente sanguíneo debida a *S. aureus* con resistencia intermedia a glucopéptidos después de 18 semanas de tratamiento con vancomicina para bacteremia recurrente por *S. aureus* resistente a meticilina. Esta infección se erradicó con vancomicina, gentamicina y rifampicina. Ambos pacientes murieron. Los aislamientos de *S. aureus* intermedios a glucopéptidos difirieron por dos bandas en la electroforesis en gel de campo pulsado. En el microscopio de electrones, los aislamientos de los pacientes infectados tenían matrices extracelulares más anchos que los aislamientos control de *S. aureus* resistente a meticilina. No se documentó estado de portador entre los 177 contactos de los dos pacientes.

Conclusiones: la emergencia de *S. aureus* con resistencia intermedia a glucopéptidos hace énfasis en la importancia del uso prudente de los antibióticos, de la capacidad de laboratorio para identificar cepas resistentes y de las precauciones en el control de infecciones para prevenir su transmisión.

Comentario editorial. Nueva resistencia en *Staphylococcus aureus*

FRANCIS A. WALDVOGEL. NEW RESISTANCE IN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*. TRADUCIDO DE THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 1999;340:556-7.

“*Tu quoque, fili*” significa “¿Tú, mi hijo, también?” Éste fue el clamor de Julio César cuando, rodeado de conspiradores listos para llevarlo a la muerte, descubrió entre ellos a Brutus, su hijo adoptivo. La expresión

de César fue de sorpresa, pero también de reconocimiento de que la traición de Brutus pudo haberse pronosticado.

¿La vancomicina, ahora, también? Ésta fue la reac-

ción de semisorpresa de la comunidad microbiológica y médica en 1997 –más de 50 años después de la introducción de la penicilina en la guerra contra las bacterias– a un reporte bien documentado de Japón de que la resistencia a vancomicina estaba surgiendo como el más reciente contratiempo en nuestra lucha contra *Staphylococcus aureus*.¹ La resistencia ya había emergido a las penicilinas naturales y semisintéticas, cefalosporinas, macrólidos y muchos otros antibióticos.

La historia de la relación entre *S. aureus* y los antibióticos es fascinante y tumultuosa. El potencial adaptativo de este patógeno altamente virulento y ubicuo es único. En 1942, el año en que se introdujo la penicilina G, se encontraron cepas resistentes de *S. aureus*. En la siguiente década, algunas cepas se volvieron resistentes al cloranfenicol, la eritromicina y las tetraciclinas. La introducción de penicilinas semisintéticas resistentes a b-lactamasas a principios del decenio de 1960 proporcionó un respiro temporal, el cual terminó con la emergencia de *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA por sus siglas en inglés). A finales de la década de 1970, estos organismos resistentes de *S. aureus* se establecieron en hospitales y comunidades en muchos países europeos y en Estados Unidos. Se desarrollaron formas adicionales de resistencia hacia todas las nuevas clases de antibióticos, incluyendo las quinolonas. La única y notable excepción fueron los glucopéptidos –vancomicina y teicoplanina.

El primer caso de resistencia a vancomicina fue el de un niño de cuatro meses de edad tratado sin éxito en Japón durante 29 días para una infección por MRSA después de cirugía cardíaca;¹ el organismo aislado del sitio de incisión durante el tratamiento tenía una concentración inhibitoria mínima (MIC) de 8 µg de vancomicina por mililitro. De acuerdo con el National Committee for Clinical Laboratory Standards, ciertamente esta cepa no es susceptible (lo que se define como tener una MIC < 4 µg/mL), pero aún no es resistente (lo que se define como tener una MIC ≥ 32 µg/mL).² Por lo tanto, este tipo de *S. aureus* se describió como *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina (o glucopéptidos).

En un número reciente del NEJM,³ Smith y col. proporcionaron información detallada de dos pacientes adicionales, identificados en Estados Unidos, infectados con cepas de *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina. Ambos pacientes tenían otros padecimientos subyacentes (incluyendo insuficiencia renal), dispositivos médicos permanentes e infeccio-

nes con cepas de MRSA tratadas con vancomicina intravenosa durante 18 semanas cada uno.³ En los dos casos, los organismos con resistencia intermedia a vancomicina fueron aislados durante el tratamiento. En ambos aislamientos, la MIC de vancomicina siguió siendo de 8 µg/ml aun después del paso de 20 subcultivos, atestiguando la nueva estabilidad genética recién adquirida de las cepas.³ La comparación de los patrones de susceptibilidad a los antibióticos y la electroforesis en gel de campo pulsado de los aislamientos con resistencia intermedia y aquellos de los organismos inicialmente recuperados de los mismos pacientes, mostraron suficiente similitud para sugerir que el tratamiento prolongado con vancomicina fue responsable de la emergencia de resistencia a glucopéptidos en estas cepas.

Estos reportes de casos son correlaciones clínicas convincentes de algunas observaciones experimentales previas. El paso consecutivo de *S. aureus* sensible en medios que contienen vancomicina ha conducido a un marcado incremento en la resistencia del organismo a este antibiótico.^{4,5} Por otro lado, mis colaboradores y yo hemos mostrado en un modelo animal que la presencia de material protésico conduce a un aumento en el grado de resistencia de *S. aureus* a todos los antibióticos sometidos a prueba, incluyendo vancomicina, pero la resistencia persiste sólo tanto como el organismo permanece en contacto con el material extraño.⁶ Al mismo tiempo, estos resultados sugieren que los factores ambientales y la presencia de glucopéptidos pueden ejercer una presión selectiva en *S. aureus* para desarrollar nuevos mecanismos de resistencia.

También en la mencionada revista, Sieradzki y col. proporcionan más información acerca de los mecanismos de resistencia a vancomicina en *S. aureus* y, por lo tanto, provocan aún más inquietud en cuanto a la emergencia de resistencia a glucopéptidos en esta bacteria.⁷ En este estudio, como en el de Smith y col., el escenario se estableció en la misma manera para la emergencia de resistencia: un paciente con insuficiencia renal crónica y otros padecimientos, un catéter permanente e infección con MRSA. La vancomicina se administró durante seis semanas. Los aislamientos se recuperaron en los días 1 y 11 y cinco semanas después del final del tratamiento. Los aislamientos fueron genéticamente idénticos, pero el último tenía resistencia intermedia adquirida a glucopéptidos. De mayor interés aún fue la demostración mediante huellas dactilares del ADN de que esta cepa era idéntica a

ocho aislamientos de MRSA obtenidos de diferentes hospitales en el área metropolitana de la ciudad de Nueva York. Además, los ocho aislamientos, en contraste con los aislamientos control, pudieron inducirse *in vitro* para desarrollar resistencia intermedia a vancomicina. Estos resultados, junto con los de Japón que indican la presencia de subpoblaciones resistentes a vancomicina en 9.3% de las cepas nosocomiales de MRSA sometidas a prueba, proporcionan un alcance internacional preocupante a este nuevo fenómeno.⁸ Por lo tanto, *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina puede, en cualquier momento, escapar a nuestra vigilancia y, bajo la presión de selección, producir descendientes completamente resistentes para invadir y matar.

¿Qué mecanismos explican esta nueva resistencia? Afortunadamente, la resistencia no se debió a la adquisición de los genes *vanA* o *vanB*, los temidos genes de resistencia de enterococos. Sieradzki y col.⁷ encontraron una acumulación de componentes de la pared celular en cepas de *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina, así como aumento de la unión de vancomicina a material de la pared celular. Éstos y otros estudios sugieren el desarrollo de una forma alternativa de unión a vancomicina que desvía a la misma lejos del sitio blanco común. Otros están tratando de probar la hipótesis de que las proteínas de unión a penicilina son sobreproducidas, lo que les permite competir con la vancomicina por la unión a los precursores peptidoglicanos.⁹

¿Cuál es el mensaje de estos hallazgos para el médico? La resistencia intermedia a vancomicina es un fenómeno que se desarrolla cuando MRSA existe en presencia de este antibiótico (y puede ser también bajo otras presiones ambientales). La resistencia intermedia es difícil de detectar por métodos estándares de laboratorio y, por lo tanto, requiere escrutinio cuidadoso porque puede estar ampliamente extendida. Los pacientes con otros padecimientos subyacentes están en particular riesgo de infección y cualquier falla del tratamiento con vancomicina debe alertar inmediatamente al médico de la posibilidad de infección con una cepa con resistencia intermedia. La importancia de este potencial problema de salud pública debe promover la adherencia a los lineamientos recientemente publicados para aislamiento.¹⁰ Las opciones de tratamiento se limitan a los grupos de nuevas quinolonas, oxazolidinonas, quinupristina-dalfopristina, varias combinaciones de antibióticos y nuevos compuestos en investigación. Sin embargo, el panorama es

sombrío, particularmente debido a que ninguno de estos agentes se ha probado clínicamente o en escala suficiente.

Sin embargo, más allá de todas estas consideraciones médicas y epidemiológicas, me parece que los dos artículos de la mencionada revista^{3,7} y la preocupación pública en relación con *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina, son la crónica de una muerte anunciada. El potencial adaptativo del mundo microbiano es tal que para cada nuevo antibiótico introducido pronto se idean varios mecanismos de escape. La acción de los antibióticos y la resistencia a estos fármacos están unidos como la luz y la sombra: uno no existe sin el otro. Fue inocente creer durante 40 años que la vancomicina seguiría siendo una excepción a esta ley. La resistencia a vancomicina pudo haberse pronosticado, debido a que *S. aureus* ha estado rodeada de enterococos resistentes a vancomicina y estafilococos coagulasa negativos resistentes a vancomicina y debido a que genes enterocócicos resistentes a vancomicina se han transferido *in vitro* a *S. aureus*. Ahora, es posible que necesitemos los poderes estratégicos de un Julio César para conducir una gran batalla contra el mal uso de los antibióticos.

REFERENCIAS

1. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:135-6.
2. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 4th ed. Approved standard M7-A4. Villanova, Pa.: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1997.
3. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1999;340:493-501.
4. Geraci JE. Some laboratory and clinical experiences with a new antibiotic, vancomycin. In: *Antibiotic annual 1955-1956*. New York: Medical Encyclopedia, 1956:90-106.
5. Ziegler DW. Vancomycin, a new antibiotic. II. *In vitro* antibacterial studies. In: *Antibiotic annual 1955-1956*. New York: Medical Encyclopedia, 1956:612-8.
6. Chuard C, Vaudaux P, Waldvogel FA, Lew DP. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* growing on fibronectin-coated surfaces to bactericidal antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:625-32.
7. Sieradzki K, Roberts RB, Haber SW, Tomasz A. The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection. *N Engl J Med* 1999;340:517-23.
8. Hiramatsu K. The emergence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Japan. *Am J Med* 1998;104:7S-10S.

9. Moreira B, Boyle-Vavra S, deJonge BL, Daum RS. Increased production of penicillin-binding protein 2, increased detection of other penicillin-binding proteins, and decreased coagulase activity associated with glycopeptide resistance in *Staphylococcus*

aureus. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:1788-93.

10. Edmond MB, Wenzel RP, Pasculle AW. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: perspectives on measures needed for control. Ann Intern Med 1996;124:329-34.

La amenaza de la resistencia a la vancomicina

TRISH M. PERL. THE THREAT OF VANCOMYCIN RESISTANCE.

TRADUCIDO DEL AM J MED 1999;106(5A):26S-37S.

El uso de la vancomicina, un antibiótico producido en 1958 y esencial en la era moderna, con frecuencia se reserva para pacientes gravemente enfermos o para infecciones causadas por organismos resistentes a penicilina, cefalosporina u otros antibióticos. La resistencia bacteriana a la vancomicina ha causado gran preocupación entre muchos profesionales de la atención médica. Reportados primero en 1986 en Europa y en 1988 en Estados Unidos, los enterococos resistentes a vancomicina (ERV) se han convertido en una de las causas principales de infecciones nosocomiales. Durante este tiempo, también se han hecho reportes aislados de infecciones clínicas causadas por estafilococos coagulasa negativo resistentes a vancomicina. Hace poco, se ha reportado que los enterococos que requieren vancomicina en medios para crecimiento, los enterococos dependientes de vancomicina (EDV), causan infecciones clínicamente significativas. También ha emergido *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a vancomicina u otros glucopéptidos (SAIVSAIG).

Los mecanismos de resistencia a vancomicina para ERV, y probablemente para SAIV/SAIG, se relacionan con la capacidad adquirida de estos organismos para evadir la interrupción mediada por la vancomicina de la síntesis de la pared celular bacteriana. Los factores de riesgo que conducen a la colonización o infección de ERV incluyen tratamiento antibiótico previo, hospitalización prolongada, hospitalización en una unidad de cuidados intensivos, afecciones médicas y quirúrgicas serias concomitantes, exposición a equipo contaminado con ERV y exposición a pacientes con ERV. Los pacientes colonizados o infectados con ERV, los trabajadores del cuidado de la salud con manos contaminadas y las superficies ambientales en las instituciones hospitalarias son los principales reservorios

de ERV. Los factores de riesgo para EDV y SAIV/SAIG son menos entendidos, aunque ambos organismos emergen en pacientes que reciben vancomicina u otros antibióticos glucopéptidos. Los procedimientos de control de infecciones y de antibióticos para ambos organismos, que incluyen restricción del uso de vancomicina, optimización del formulario antibiótico, educación del personal del hospital, detección y reporte tempranos de resistencia a vancomicina, aislamiento de pacientes colonizados y aseo apropiado del ambiente, se usan para prevenir la diseminación de estos organismos.

Aunque el uso de antibióticos ha preservado la salud y el bienestar de un sinnúmero de individuos en el siglo XX, su amplio uso ha contribuido al aumento de la resistencia a estos fármacos. Históricamente, cuando los organismos son expuestos a una clase de antibióticos, se desarrolla resistencia. Aunque nuevos antibióticos y nuevas clases de antibióticos reemplazan a los viejos fármacos en los formularios de hospitales con la esperanza de impedir la resistencia, hasta hace poco, la vancomicina no se había asociado con el desarrollo de resistencia en patógenos humanos importantes. Los enterococos resistentes a vancomicina (ERV) se convirtieron en una seria amenaza en 1998. Estas bacterias resistentes constituyeron 23.9% de los aislamientos enterocócicos reportados a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y 21% de los aislamientos recuperados de pacientes en unidades de cuidados intensivos (comunicación personal, Scott Fridkin, Hospital Infections Program, CDC).¹

La emergencia de cepas enterocócicas resistentes a antibióticos glucopéptidos, incluyendo la vancomicina, es de gran preocupación. Aproximadamente 36.3% de los pacientes que murieron lo hicieron a causa de infecciones en el torrente sanguíneo por ERV sin

importar las causas subyacentes, en comparación con una mortalidad de 16.4% en pacientes que tenían infecciones del torrente sanguíneo por enterococos sensibles a vancomicina (ESV).¹ Además, Edmond y col.² mostraron que la mortalidad atribuible a infecciones del torrente sanguíneo por ERV en pacientes con trasplante de médula ósea era de 37%. Debido a que los ERV con frecuencia son altamente resistentes a β -lactámicos, aminoglucósidos y vancomicina, las opciones terapéuticas contra estas cepas son limitadas.³⁻⁵ Fraimow y col.⁶ reportaron primero un enterococo que requirió la adición de vancomicina a medios para su crecimiento. Estos organismos únicos, llamados enterococos dependientes de vancomicina (EDV), mutaron presumiblemente de ERV y pueden causar infecciones en pacientes inmunocomprometidos. Hace poco, en un brote se observó transmisión nosocomial de EDV en pacientes oncológicos.⁷ Sin embargo, la significancia clínica de las infecciones causadas por EDV y la transmisión de estos organismos necesitan aún delinearse mejor. Además, los genes que confieren resistencia a la vancomicina en estos organismos pueden ser adquiridos por otros organismos grampositivos.^{3,8} A través de la conjugación mediada por plásmidos, los genes *vanA* se han transferido de enterococos a *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y otros organismos grampositivos *in vitro*.^{8,9} De hecho, se han reportado infecciones causadas por aislamientos de *Staphylococcus haemolyticus* y *S. epidermidis* resistentes a vancomicina.^{10,11} Además, en Estados Unidos y Japón¹²⁻¹⁵ se han reportado pacientes infectados con *S. aureus* resistente o con reducida susceptibilidad a vancomicina (*S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina/glucopéptidos [SAIV/SAIG]). Estos reportes son particularmente alarmantes, debido a que en la actualidad no existe una alternativa antibiótica a la vancomicina para tratar infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina.^{8,16,17} Con frecuencia reservada para usarse en pacientes gravemente enfermos, la posibilidad de que la vancomicina puede ya no ser efectiva para la mayoría de los pacientes gravemente enfermos reduce de manera considerable nuestras opciones terapéuticas.

Este artículo examina los mecanismos que hacen que estas bacterias sean resistentes a la vancomicina, así como la epidemiología de la resistencia a la misma, incluyendo los factores de riesgo, reservorios y modos de transmisión. También se presentan medidas para controlar y prevenir la diseminación de las bacterias resistentes a vancomicina.

ENTEROCOCOS RESISTENTES A VANCOMICINA (ERV)

Tratar enterococos es un importante desafío terapéutico debido a su prevalencia y resistencia a la mayor parte, si no es que a todos los antibióticos disponibles, incluyendo glucopéptidos como vancomicina o teicoplanina. Además, la transmisión potencial de los genes responsables de la resistencia de enterococos a otros organismos más virulentos representa una amenaza única. Los enterococos son el segundo patógeno aislado con más frecuencia de infecciones nosocomiales.¹⁸ *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* son las especies enterocócicas encontradas más comúnmente.¹⁹ Los enterococos son resistentes a muchos antibióticos que se usan con frecuencia: cefalosporinas, aztreonam, penicilinas resistentes a penicilinas, trimetoprim/sulfametoxazol, aminoglucósidos y clindamicina.³ Aun cuando son relativamente sensibles a antibióticos tales como ampicilina, penicilina y vancomicina, los enterococos sólo pueden ser inhibidos por éstos, mas no eliminados.³ Por lo tanto, estos antibióticos, la ampicilina, la penicilina o la vancomicina, se combinan con aminoglucósidos, lo cual rinde mejores acciones *in vivo* e *in vitro*. De las especies enterocócicas, *E. faecium* es la cepa más frecuentemente resistente a vancomicina.⁴

Mecanismo de resistencia

Al igual que otros antibióticos glucopéptidos, la vancomicina actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana.³ Se une a la terminal D-alanil-D-alanina de los precursores peptidoglucanos, previniendo así que ocurra la transpeptidación. Los enterococos desarrollan resistencia a vancomicina alterando sus precursores peptidoglucanos, a los cuales los antibióticos glucopéptidos ya no se pueden unir.^{3,5,18} Se reconocen cuatro fenotipos principales para ERV: *vanA*, *vanB*, *vanC* y *vanD*.^{3,20} De éstos, *vanA* y *vanB* son los más significativos desde el punto de vista clínico. El fenotipo *vanA* se caracteriza por resistencia inducible de alto nivel a vancomicina y teicoplanina, y se ha encontrado en *E. faecalis*, *E. faecium*, *Enterococcus avium*, *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus hirae*, *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus mundtii* y *Enterococcus raffinosus*.^{18,21} El fenotipo *vanB*, asociado con *E. faecalis* y *E. faecium*, resulta en una resistencia inducible de alto nivel a vancomicina con preservación aparente de susceptibilidad a teicoplanina.^{5,18,20} Sin embargo, en la práctica clínica el enterococo que expresa el fenotipo *vanB* puede ser resistente a

teicoplanina.¹⁹ Por el contrario, el fenotipo vanC se expresa como una resistencia no inducible intrínseca de bajo nivel a vancomicina y se ha encontrado en *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* y *Enterococcus flavescens*.^{3-5,18-20} Descubierto recientemente en un aislamiento de *E. faecium*, el fenotipo vanD se expresa como una resistencia intrínseca de bajo nivel a vancomicina y teicoplanina.²⁰

Los genes que codifican para los fenotipos vanA y vanB son muy similares; su expresión se activa cuando los glucopéptidos están presentes. El transposón Tn1546 porta los genes vanA y transpone los genes Tn1546 en plásmidos autotransferibles, los cuales pueden introducirse a los enterococos a través de la conjugación.⁵ Aunque menos se sabe acerca de vanB, los genes vanB también se transfieren a través de la conjugación, pero no se sabe que sean codificados en un transposón específico.^{5,19} Un reporte reciente²² sugirió que *E. faecium* puede alterar su fenotipo van. Hace poco, durante un brote se identificaron aislamientos de *E. faecium* con resistencia fenotípica vanB y vanA.²² También se encontró un aislamiento intermedio, el cual contenía grupos de genes vanA y vanB en plásmidos separados.²²

Epidemiología de la resistencia de los ERV

La epidemiología de los ERV varía de hospital a hospital y depende del tamaño del hospital, del tipo de pacientes a los que atiende, del uso de antibióticos y de la localización geográfica. La incidencia de ERV en Estados Unidos está aumentando, particularmente en pacientes hospitalizados en comparación con los ambulatorios (6.3 vs 1.4%; $p < 0.01$).^{12,13,23} En pacientes hospitalizados, pueden detectarse ERV en 16 a 20% de las muestras de excremento.²¹ Aún más impresionante, datos combinados de 41 hospitales de Estados Unidos que participan en el programa Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance (SCOPE) indicaron una tasa de resistencia de 36% en aislamientos enterocócicos.²⁴ La epidemiología de los ERV, sin embargo, está cambiando a medida que se reestructura el cuidado de la salud y se desarrollan sistemas integrados del cuidado de la salud. Además, la colonización e infección por ERV se encuentran cada vez con mayor frecuencia en pacientes que viven en asilos durante mucho tiempo. De hecho, una institución de atención a largo plazo notó que la colonización rectal por ERV aumentó de 9 a 22% entre sus pacientes durante un periodo de 13 meses.²⁵ Se han reportado ERV en unidades pediátricas y oncológicas especiali-

zadas.^{26,27} Los ERV también pueden transmitirse en otros marcos, incluyendo la transmisión de *E. faecium* resistente a vancomicina a un miembro susceptible de una institución.²⁸

Factores de riesgo de infecciones con ERV

Los factores de riesgo que incrementan el riesgo de una persona de colonizarse o infectarse con ERV pueden dividirse en los relacionados con el huésped, con el hospital, con procedimientos invasores, con el ambiente, y con el uso de antibióticos (cuadro 1).⁸ Ellos incluyen tratamiento antibiótico previo, número de antibióticos recibidos, duración del tratamiento antibiótico, hospitalización prolongada, hospitalización en una unidad de cuidados intensivos, padecimientos graves concomitantes, exposición a equipo o dispositivos contaminados con ERV y exposición a otros pacientes colonizados o infectados con ERV.^{4,29} En cuanto a la atención a la salud, la transmisión entre pacientes susceptibles se facilita cuando fuentes ambientales contaminadas no se limpian de forma adecuada o cuando las manos se colonizan y no se lavan apropiadamente. Por último, casi todas las clases de antibióticos se han implicado como factores de riesgo para desarrollar organismos resistentes a vancomicina.

Reservorios para ERV

Fuentes ambientales. También se han recuperado ERV de muchas piezas de equipo y áreas ambientales y pueden permanecer viables en muchas superficies típicamente encontradas en un hospital, las cuales tocan de manera rutinaria los trabajadores del cuidado de la salud y los pacientes. Estas superficies pueden actuar como fomites. El cuadro 2 lista ejemplos de fuentes ambientales de ERV. Las manos no lavadas facilitan la transmisión de estos objetos a pacientes susceptibles. Noskin y col.³⁰ inocularon manos con y sin guantes y una variedad de superficies ambientales con *E. faecium* y *E. faecalis*. *E. faecium* y *E. faecalis* pudieron recuperarse durante 30 minutos después de la inoculación en un estetoscopio y durante siete días de un countertop. Aunque un lavado de manos de 5 seg con agua únicamente no eliminó ERV de las manos, un lavado de 30 seg con jabón con clorhexidina o alcohol erradicó los ERV. En un experimento similar, Bonilla y col.³¹ inocularon un countertop con *E. faecium* resistente a vancomicina; los ERV permanecieron viables durante al menos dos meses. Una sola clona de *E. faecium* resistente a vancomicina se esparció entre siete pacientes admitidos a un hospital comunitario y se

Cuadro 1. Factores de riesgo para adquirir *Enterococcus* resistente a la vancomicina (ERV)

Relacionados con el huésped/paciente

- SIDA
- Edad
- Padecimientos subyacentes graves
- Inmunosupresión
- Neutropenia
- Duración de la neutropenia
- Malignidad hematológica
- Recibir trasplante de órganos sólidos o de médula ósea
- Diarrea por *C. difficile*/colitis
- Diarrea
- Insuficiencia renal

Relacionados con el hospital

- Admisión a una UCI, trasplante o a una guardería
- Proximidad a un paciente con ERV
- Cuidado proporcionado por un cierto equipo médico
- Hospitalización larga
- Alimentación enteral
- Transferencia a más de una sala durante la hospitalización

Relacionados con el procedimiento

- Intervención quirúrgica
- Vía central

Ambientales

- Dispositivos contaminados (por ejemplo, termómetros electrónicos, audioxímetros)

Relacionados con los antibióticos

- Número de antibióticos
- Duración del tratamiento antibiótico
- Vancomicina
- Duración del tratamiento con vancomicina
- Cefalosporinas de tercera generación (por ejemplo, ceftazidima, cefotaxima)
- Clindamicina
- Aztreonam
- Ciprofloxacina
- Fármacos antianaerobios (metronidazol, imipenem)
- Duración del tratamiento con aminoglucósidos
- Teicoplanina
- Preparación intestinal preoperatoria

UCI = unidad de cuidados intensivos.
Adaptado con autorización de The emergence and control of vancomycin-resistant *Enterococci*.⁸

descubrió el uso de un termómetro de la membrana timpánica contaminado.³²

Además, los factores de riesgo del huésped pueden contribuir en la medida de que el ambiente esté contaminado. Bonten y col.³³ mostraron que el ambiente estaba contaminado únicamente 20% del tiempo cuando se aislaban ERV de un sitio de un paciente. Cuando

Cuadro 2. *Enterococcus* resistente a la vancomicina: fuentes ambientales relacionadas con la transmisión

- Mando del monitor ECG
- Pomos/manijas
- Batas de los pacientes
- Ropa de cama
- Barandillas de las cabeceras
- Pisos
- Manguito de presión
- Estetoscopios
- Bombas de fluidos IV
- Batas
- Botones de llamada
- Mesas y tableros de computadoras
- Entubación al ventilador
- Dispensarios médicos automatizados
- Cables del ECG
- Cabeceras
- Gabinetes
- Oxímetro de pulso
- Tolla
- Básculas

ECG: electrocardiograma; IV: intravenoso.

cuatro sitios diferentes son positivos para ERV, el ambiente está contaminado 80% del tiempo (figura 1).³³ Además, los pacientes con diarrea son más propensos a contaminar el ambiente.

Fuentes animales. La importancia de las fuentes animales de ERV se ha identificado en Europa. En el Reino Unido, altos niveles de EDV y ERV se aislaron de muestras de pollo crudo compradas en varios supermercados (cuadro 3).³⁴ Holanda documentó la disemi-

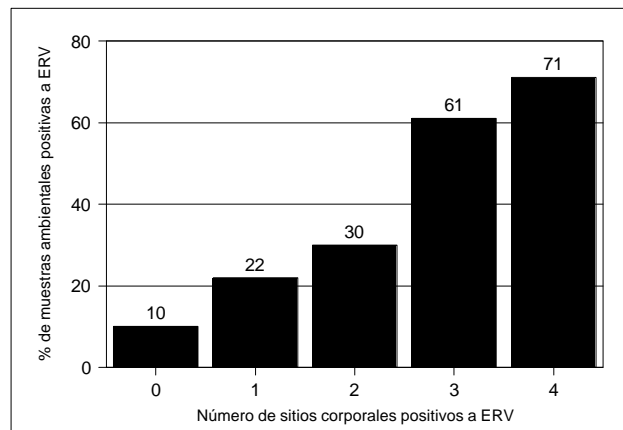


Figura 1. Correlación entre el número de sitios corporales colonizados con ERV y contaminación ambiental en el mismo cuarto. (Reproducido con autorización de Lancet.³³)

Cuadro 3. Frecuencia de aislamiento de enterococos sensibles y resistentes a la vancomicina de pollos crudos obtenidos de supermercados holandeses (n = 43)

Especies de <i>Enterococcus</i>	Resistentes a vancomicina N (%)	Sensibles a vancomicina N (%)
<i>E. faecium</i>	25 (58)	16 (37)
<i>E. faecalis</i>	17 (40)	16 (37)
<i>E. gallinarum</i>	24 (56)	19 (44)
<i>E. hirae</i>	0 (0)	1 (2)
<i>E. casseliflavus</i>	5 (12)	4 (9)
<i>E. durans</i>	4 (9)	2 (5)
<i>E. avium</i>	1 (2)	0 (0)

Adaptado de Adv Exp Med Biol³⁴

nación de ERV de pavos colonizados (aislados de 50% de los pavos) a los granjeros de pavos (aislados de 39% de los granjeros).³⁵ Más importante aún, Bates y col.³⁶ describieron que los perfiles de ribotipificación de ERV porcinos fueron idénticos a los aislamientos de sangre y orina de pacientes en hospitales separados. En Europa, los animales pueden servir como importante reservorio de ERV.³⁶

El ganado puede albergar ERV por dos razones. Primero, durante años *E. faecium* se ha usado para suplementar la alimentación animal porque produce ácido láctico, el cual estabiliza la flora bacteriana intestinal de los animales e inhibe el crecimiento de bacterias nocivas.³ Si se dan cepas de *E. faecium* resistentes a vancomicina al ganado, esto puede llevar a la colonización de ERV en los animales. Segundo, la avoparcina, un glucopéptido estructuralmente similar a la vancomicina y la teicoplanina, se usó para suplementar la alimentación del ganado en Europa.¹⁷ De la misma manera, el ganado que recibe avoparcina puede seleccionar para o promover resistencia entre cepas de enterococos colonizantes.^{3,17,37} Debido a que estos datos apoyan la hipótesis de que dar avoparcina al ganado puede conducir a la colonización humana a través de los alimentos o del manejo de los mismos, la Unión Europea recientemente prohibió el uso de dicho antibiótico en animales.³⁸ La avoparcina no se usa en Estados Unidos como aditivo alimenticio para el ganado y esta fuente de resistencia a vancomicina es menos importante. Sin embargo, otros antibióticos usados para tratar enfermedades infecciosas humanas frecuentemente se añaden a la alimentación del ganado y conducen a resistencia antimicrobiana.

Fuentes humanas. Como se describió anteriormente, pueden transferirse ERV de una persona coloniza-

da o infectada a otra. En los humanos, el nicho ecológico de los ERV es principalmente el tracto gastrointestinal, aunque el genitourinario también puede ser colonizado. Debido a que los ERV residen en el tracto gastrointestinal, varios estudios subrayan los aspectos críticos de la colonización humana por ERV. Durante un brote de ERV, Lai y col.³⁹ encontraron que 70% (34 de 39) de todos los pacientes admitidos a la unidad de cuidados intensivos estaban colonizados o infectados persistentemente con ERV; dos de estos pacientes estuvieron colonizados al menos 281 días. Cuatro (10%) pacientes cuyos cultivos no produjeron ERV se recolonizaron. Otro estudio de casos y controles determinó que los factores de riesgo más significativos para la colonización fecal por cocos grampositivos resistentes a vancomicina fueron tratamiento previo con vancomicina oral ($p = 0.03$) o cefalosporinas y una estancia hospitalaria prolongada ($p = 0.02$). Otros estudios describen resultados similares. De 51 pacientes hospitalizados oncológicos, 44% fueron persistentemente colonizados, 23% intermitentemente colonizados y 33% tenía un cultivo positivo a ERV. Con base en las huellas digitales moleculares, las cepas pareadas fueron idénticas en 66% de los pacientes persistentemente colonizados y en 50% de los colonizados de forma intermitente. De manera similar, más pacientes que estuvieron persistentemente colonizados con ERV habían recibido vancomicina mientras estaban hospitalizados, en comparación con los pacientes con colonización intermitente o con un solo cultivo positivo a ERV ($p = 0.02$).⁴⁰

Los pacientes infectados o colonizados con ERV tienen el mismo potencial para transmitir el organismo. Montecalvo y col.⁴¹ estudiaron 25 pacientes en quienes estaba presente ERV en las heces; 9 pacientes estaban infectados con ERV y 16 estaban colonizados con ERV. Estos dos grupos de pacientes tenían cifras similares de cuentas de colonias de ERV fecal (media \pm DE \log_{10} de 7.3 ± 2.1 unidades formadoras de colonias [ufc]/g vs 8.3 ± 1.1 ufc/g; $p = 0.24$), lo cual sugiere que los pacientes, ya sea colonizados o infectados, tienen igual potencial para infectar otros individuos o contaminar sus ambientes.

Consecuencias médicas de las infecciones por ERV

Los investigadores no han identificado de manera consistente que una infección con ERV sea un factor de riesgo independiente de mortalidad.^{2,42,43} Mainous y col.⁴² analizaron retrospectivamente los eventos clínicos de todos los pacientes con bacteremia nosocomial

Cuadro 4. Elementos del Programa de Control y Prevención de *Enterococcus* Resistente a la Vancomicina

-
- | | |
|--|--|
| <p>1. Aislamiento de pacientes hospitalizados
La estrategia de aislamiento debe ser idéntica sin importar si el paciente está colonizado o infectado.
Las precauciones de barrera deben incluir: cuarto privado y/o usar bata y guantes al entrar a la habitación.
Usar equipo exclusivo (por ejemplo, estetoscopios, termómetros, monitores de glucosa).
Uso de gluconato de clorhexidina o un producto a base de alcohol para el lavado de manos.
Desinfectar los objetos sacados del cuarto de un paciente.
Limpiar el cuarto cuando el paciente es dado de alta.</p> <p>2. Aislamiento de pacientes en el departamento de pacientes ambulatorios
Identificar a los pacientes con una señal o lista maestra.
Intentar citar a los pacientes infectados/colonizados el mismo día.
Cuarto exclusivo.
Equipo exclusivo (cambiado al final del día, por ejemplo, manguito de presión, estetoscopio).
Usar equipo desechable (por ejemplo, termómetros).
Desinfectar todo el equipo al final del día o cuando el paciente abandona la habitación.
Aislar al paciente cuando se instala en un cuarto.
Uso de las precauciones de aislamiento (listadas arriba).
Designar un baño para pacientes con ERV.
Limpiar el cuarto al final de la sesión.
Comunicar el aislamiento a otras áreas o servicios del hospital.</p> <p>3. Suspensión del aislamiento de ERV
El paciente debe tener tres cultivos de heces o exudados rectales, cada uno con una diferencia de una semana sin aislamiento de ERV.
El departamento de control de infecciones debe reajustar la señalización.
En los servicios de alto riesgo, considerar obtener cultivos de vigilancia cuando un paciente previamente colonizado es readmitido o recibe antibióticos o inmunosupresores.</p> <p>4. Uso y control de antibióticos
Limitar el uso de vancomicina a las recomendaciones del HICPAC (pueden modificarse).
Reducir el uso de cefalosporinas/variación del formulario del hospital.
Limitar el uso antibiótico perioperatorio a: fármacos eficaces, periodos adecuados, los recomendados en lineamientos (profilaxis perioperatoria).</p> | <p>5. Comunicación
Notificar al personal de la sala, de farmacia, de control de infecciones, médico y de enfermería cuando un paciente es: admitido o en la clínica (señalización), inicialmente colonizado/infectado con ERV e aislado, readmitido y aislado, retirado de las precauciones de aislamiento.</p> <p>6. Educación
Todo el personal, familiares, voluntarios, médicos, estudiantes médicos y de farmacia, enfermeras, estudiantes y auxiliares de enfermería, otros trabajadores del cuidado de la salud (por ejemplo, flebotomistas, técnicos en radiología), personal auxiliar (por ejemplo, amas de llaves, contratistas), pacientes y familiares.
Epidemiología del organismo: significancia y magnitud del problema (Estados Unidos/estado/hospital), transmisión, medidas de control incluyendo lavado de manos, aislamiento de pacientes, aseo del ambiente, cultivo de pacientes.
Métodos: lecturas didácticas, sesiones de capacitación, cultivos de manos y del ambiente, retroalimentación de datos.</p> <p>7. Laboratorio de microbiología
Identificación (por especie) de las cepas.
Probar todos los aislamientos clínicos para resistencia.
Uso de técnicas de susceptibilidad que detecten resistencia a vancomicina.
Confirmar resistencia a vancomicina.
Determinar el porcentaje de aislamientos resistentes a vancomicina.
Conservar aislamientos.
Examinar fenotipo y genotipo (huellas digitales) de los aislamientos del ERV.</p> <p>8. Manejo de brotes con organismos resistentes
Verificar el diagnóstico, definir el problema (quién, qué, cuándo, dónde).
Aislar a todos los pacientes sin importar si están colonizados/infectados con ERV o no.
Agrupar a todos los pacientes geográficamente, puede requerirse una "sección ERV".
Agrupar al personal de enfermería.
Separar a los pacientes no infectados de los infectados.
Realizar vigilancia de rutina semanalmente.
Guardar/tipificar todos los aislamientos.
Realizar epidemiología molecular y usar estudios epidemiológicos para determinar si existe una fuente del brote.
Obtener cultivos ambientales y de las manos cuando sea apropiado.</p> |
|--|--|
-

HICPAC = Consejo Consultivo de Prácticas de Control de Infecciones Hospitalarias.
Adaptado con permiso de The emergence and control of vancomycin-resistant enterococci.⁸

en una unidad de cuidados intensivos quirúrgicos. Las tasas de mortalidad fueron similares para todos los pacientes con bacteremia (41.7%), todos los pacientes con bacteremia enterocócica (41.0%), pacientes con bacteremia enterocócica susceptible a vancomicina (38.7%) y pacientes con bacteremia por ERV (40.0%). Sin embargo, la capacidad de este estudio de detectar la mortalidad atribuible a ERV se puso en duda debido a que los pacientes de la cohorte estaban gravemente enfermos y tenían múltiples factores de riesgo de muerte. Por el contrario, en un elegante estudio, Edmond y col.² usaron una cohorte histórica para determinar la mortalidad atribuible a ERV pareando a pacientes con bacteremia por ERV con controles sin bacteremia por ERV. La mortalidad fue de 67% entre los pacientes que recibieron trasplante de médula ósea (TMO) con bacteremia por ERV y de 30% entre los pacientes control con TMO ($p = 0.01$). Por lo tanto, la mortalidad atribuible fue de 37%. De manera similar, Papanicolaou y col.⁴⁴ encontraron que los pacientes con trasplante de hígado ortotópico tenían una mortalidad 3.5 veces mayor si se aislaban enterococos resistentes a vancomicina de su sangre en comparación con aquellos con bacteremia por ESV. Los costos de estas infecciones a los hospitales o al sistema de atención médica no se han estudiado bien.

Medidas de control

Las medidas de prevención y control para ERV son multifacéticas y complementarias. El Consejo Consultivo de Prácticas de Control de Infecciones Hospitalarias (HICPAC) creó lineamientos iniciales para abatir la diseminación de ERV.⁴⁵ La prevención y el control de ERV deben incorporar muchos elementos, incluyendo los cuatro enfoques aconsejados por el HICPAC: vigilancia microbiológica, medidas adecuadas de control de infecciones para reducir la transmisión de persona a persona, educación del personal del hospital y uso apropiado de la vancomicina. Además, datos recientes han sugerido que puede ser importante considerar otras medidas de control. El cuadro 4⁸ lista los elementos necesarios para un programa exitoso de prevención y control del ERV. Los programas de control deben adaptarse para abordar aspectos en instituciones individuales. Sin embargo, partes de estos lineamientos pueden aplicarse a instituciones de cuidado a largo plazo, unidades de rehabilitación y otras partes integrales de los sistemas del cuidado de la salud para disminuir el impacto de los ERV en estos últimos.

Detección y reporte tempranos de resistencia a vancomicina. El laboratorio de microbiología juega un papel fundamental en advertir a los médicos y al personal de control de infecciones cuando el cultivo de un paciente revela un ERV.⁴⁵ Primero, todos los laboratorios deben usar técnicas que identifiquen de manera precisa la resistencia a la vancomicina, incluyendo 1) usar medios selectivos, tales como agar esculina-azida, agar m-Enterococcus o agar CNA suplementado, y 2) añadir vancomicina (6 a 10 μg) a los medios. Asimismo, los laboratorios deben adoptar los National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), los cuales relacionan cada tamaño de la zona inhibitoria del organismo sometido a prueba con el nivel mínimo de susceptibilidad a vancomicina. Siempre debe utilizarse un método adicional separado para confirmar resistencia a vancomicina. Segundo, el laboratorio y los departamentos de control de infecciones necesitan determinar qué aislamientos enterocócicos probar para resistencia a vancomicina. En muchas instituciones, se someten a estudio todos los aislamientos enterocócicos para resistencia a vancomicina/aminoglucósidos; otros prueban sólo aislamientos enterocócicos de sitios corporales estériles. Tercero, el laboratorio debe comunicarse y coordinarse de manera regular y rutinaria con el equipo de control de infecciones, incluso determinar el porcentaje de aislamientos enterocócicos resistentes a la vancomicina, y debe reportar las tasas de resistencia con y sin aislamientos de la vigilancia.⁴⁶ En hospitales con un alto grado de resistencia en enterococos, los laboratorios deben realizar regularmente estudios de prevalencia.

Medidas de control de infecciones para reducir la transmisión del ERV entre pacientes. Cada hospital debe determinar sus procedimientos para manejar casos de pacientes colonizados e infectados con ERV. Las medidas para el control de infecciones y de antibióticos no deben diferir si los pacientes están infectados o colonizados. Las estrategias para el control de infecciones deben incluir: 1) identificar a pacientes colonizados e infectados; 2) desarrollar un sistema de "señalización" para identificar a los pacientes con reingreso; 3) aislar a los pacientes colonizados o infectados; 4) agrupar a los pacientes geográficamente; 5) separar los pacientes colonizados/no infectados de los pacientes colonizados/infectados; 6) realizar estudios de rutina (exudados rectales) de otros pacientes y del ambiente; 7) efectuar el lavado de manos con un agente efectivo; 8) limpiar adecuadamente las superficies ambientales y el equipo médico, y 9) usar equipo

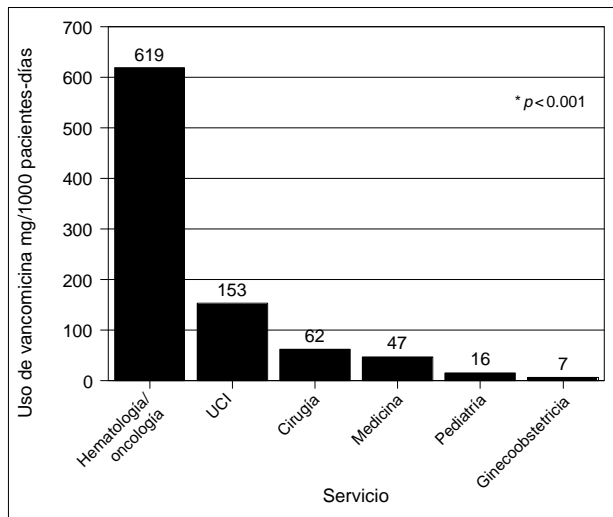


Figura 2. Variación en el uso de la vancomicina por servicio. (Reproducido con autorización de JAMA⁵²)

desechable para pacientes colonizados o infectados con ERV. Varios autores han demostrado la importancia de aislar a los pacientes con ERV, particularmente cuando ha ocurrido transmisión nosocomial.⁴⁷ La “señalización” de los pacientes colonizados con ERV es aconsejable, de manera que puedan aislarse en la readmisión al hospital. Además, debe notificarse del estado del ERV a las instituciones de atención a largo plazo a la cual se transfiere un paciente ERV positivo.

La contaminación de las superficies juega un papel importante en la diseminación de ERV. Por lo tanto, la desinfección rutinaria de superficies ambientales con un agente adecuado es fundamental. El alcohol isopropílico,^{48,49} el hipoclorito sódico,⁵⁰ los compuestos fenólicos o de amonio cuaternario,⁵⁰ y la iodopovidona⁴⁹ matan a los ERV rápidamente. El peróxido de hidrógeno⁵⁰ es un desinfectante inefectivo contra ERV.

El uso de guantes y batas por parte de los trabajadores del cuidado de la salud es fundamental cuando se entra al cuarto de un paciente ERV positivo.⁴⁷ Si uno sólo se pone los guantes y la bata cuando se anticipa contacto directo con el paciente, puede inadvertidamente diseminar el ERV.

Educación del personal del hospital. Todos los trabajadores de hospitales deben ser educados en relación con el alcance del problema de la resistencia a nivel internacional, nacional y local y su influencia potencial en el pronóstico de los pacientes. Deben entender cómo se transmiten los organismos, qué pacientes están en mayor riesgo de desarrollar ERV y qué pue-

den hacer ellos para prevenir la transmisión. Todos los trabajadores del cuidado de la salud deben comprender el papel que el lavado de manos, el aislamiento, las precauciones de barrera y la descontaminación ambiental juegan en la prevención de la transmisión de este organismo. Debe proporcionarse retroalimentación periódica a los trabajadores del cuidado de la salud con tales datos a manera de estudios de prevalencia. Los pacientes y las visitas también deben recibir educación.

Uso adecuado de la vancomicina. Debido a que la vancomicina puede contribuir al desarrollo de ERV, su uso prudente es fundamental. Durante las dos últimas décadas, la utilización de vancomicina ha aumentado 20 veces, su mayor uso ocurre en unidades de hematología/oncología⁵¹ y de cuidados intensivos (figura 2).⁵² Ena y col.⁵² aplicaron criterios para determinar si la vancomicina estaba indicada. Estos investigadores encontraron que en 33% de los casos el uso de vancomicina era empírico, en 33% de los casos fue profiláctico y en sólo 34% de los casos fue apropiado. De hecho, el uso de vancomicina fue francamente inadecuado en 10% de las recetas revisadas y se vigiló de forma inapropiada en 60% de los casos. Los lineamientos del HICPAC definen las situaciones específicas en las cuales el uso de vancomicina está indicado (cuadro 5).^{45,53} Los hospitales y las instituciones de atención a la salud implantan estos lineamientos restringiendo la vancomicina a usos recomendados. Tales esquemas exitosos se han descrito en la literatura.⁵³⁻⁵⁶

Cuadro 5. Recomendaciones del Consejo Consultivo de Prácticas de Control de Infecciones Hospitalarias para el uso adecuado de la vancomicina

1. Tratamiento de infecciones graves con bacterias grampositivas resistentes a b-lactámicos.
2. Tratamiento de infecciones con bacterias grampositivas en pacientes con una alergia grave a antibióticos b-lactámicos.
3. Tratamiento de colitis relacionada con antibióticos que no respondió a metronidazol o fue grave y potencialmente amenazó la vida.
4. Profilaxis para endocarditis secundaria a ciertos procedimientos, en pacientes en alto riesgo de endocarditis, como lo recomienda la American Heart Association (cuando no pueden usarse otros agentes).
5. Profilaxis para procedimientos quirúrgicos mayores que involucran materiales o dispositivos protésicos, en hospitales que tienen una alta tasa de infección con *Staphylococcus aureus* o *Staphylococcus epidermidis* resistente a meticilina.

Adaptado de *Infect Control Hosp Epidemiol*.⁴⁵

Cuadro 6. *S. aureus* con reducida susceptibilidad a antibióticos glucopéptidos

Aislamiento	Edad	Enfermedad subyacente	Duración de vancomicina/teicoplanina	CMI (mg/mL)	VanA/VanB	Susceptibilidades
11/95 Francia	2 años	Leucemia	28+ días*	8	No	Pristinamicina TMP/sulfa
5/96 Japón	4 meses	Operación	29 días	8	No	NR ¿Arbecacina?
7/97 Michigan	59 años	DPCA Diabetes Carcinoma de células pequeñas	cursos	8	NR	Rifampicina Cloranfenicol TMP/sulfa Tetraciclina
2/97 Nueva Jersey	66 años	Diabetes ICC	Múltiples cursos	8	NR	Gentamicina TMP/sulfa Tetraciclina

*PFGE: cepa idéntica a una cepa SARM previa. DPCA: diálisis peritoneal crónica ambulatoria; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; CMI: concentración mínima inhibitoria; NR: no reportado; TMP/sulfa: trimetoprim-sulfametoxazol; Van: vancomicina. Adaptado de MMWR Morb Mortal Wkly Rep^{12,13,60} y Lancet.⁶²

Uso de otros antibióticos. Aunque la vancomicina contribuye claramente al desarrollo de ERV, el uso de otros antibióticos puede ser un factor importante.⁵ Por lo tanto, los hospitales pueden evaluar su formulario antibiótico entero.⁵⁷ Desde hace mucho tiempo se sabe que los antibióticos de amplio espectro, tales como las cefalosporinas, incrementan las infecciones enterocócicas.⁴ Restringir antibióticos de amplio espectro, lo cual permite a las cepas enterocócicas crecer, ha sido un método altamente exitoso para reducir la resistencia.⁵⁷ Datos recientes sugieren el valor de manipular el formulario y rotar los antibióticos en la reducción de la resistencia de organismos en ambientes del cuidado de la salud. Después de demostrar que los casos de ERV se incrementaron proporcionalmente con el uso de cefotaxima, Quale y col.⁵⁸ restringieron el uso de cefalosporinas de tercera generación, clindamicina y vancomicina, y observaron una disminución significativa de la prevalencia de ERV, de 47 a 15%. Es interesante el hecho de que las reducciones más importantes del uso han ocurrido con cefalosporinas y clindamicina.

Además de promover el uso adecuado de antibióticos, limitar o eliminar el uso oral de vancomicina y mantener adecuadamente el formulario antibiótico, los hospitales pueden dirigir el uso antibiótico perioperatorio. El uso antibiótico para profilaxis quirúrgica debe acatar los lineamientos reconocidos y estar limitado a la dosis adecuada en relación con el antibiótico elegido.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS CON RESISTENCIA INTERMEDIA A LA VANCOMICINA/GLUCOPÉPTIDOS (SAIV/SAIG)

Mecanismos de resistencia

Hace poco se reportó *S. aureus* con reducida susceptibilidad a vancomicina.^{13,59} El mecanismo para esta reducida susceptibilidad aún no se ha elucidado bien, aunque parece involucrar aumento de la síntesis de la pared celular.⁶⁰

Epidemiología de *S. aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina/glucopéptidos (SAIV/SAIG)

Reportada primero en Japón, *S. aureus* con reducida susceptibilidad a vancomicina ahora también se ha corroborado en Estados Unidos (cuadro 6).^{12,13,59,61} Se reportó un caso en Francia y los dos casos en Estados Unidos ocurrieron en Michigan y Nueva Jersey.^{14,62} En todos los casos, los pacientes recibieron múltiples cursos de vancomicina o teicoplanina a largo plazo en los seis meses anteriores a la infección con SAIV/SAIG para tratar infecciones asociadas con *S. aureus* resistente a meticilina (SARM).¹⁴ Los cultivos de vigilancia obtenidos de familiares, proveedores de atención médica y compañeros de cuarto en el hospital no revelaron SAIV/SAIG. Los patrones de susceptibilidad de estos dos aislamientos de SAIV/SAIG difirieron, lo que sugirió a los investigadores de los CDC que estas cepas se habían desarrollado independientemente como resultado de la exposición repetida a vancomicina.¹³ La

exposición previa a la vancomicina u otros antibióticos glucopéptidos también fue descrita por los investigadores japoneses y franceses que reportaron al paciente japonés infectado con SAIV/SAIG.^{59,62} Debido al pequeño número de infecciones con SAIV/SAIG hasta la fecha, no pueden determinarse los factores de riesgo para desarrollarlas, aunque la exposición previa a vancomicina u otros antibióticos glucopéptidos y enfermedades subyacentes, tales como insuficiencia renal o cáncer, pueden contribuir.

Medidas de control

Detección y reporte tempranos de SAIV/SAIG. Para probar la susceptibilidad de cepas estafilocócicas de manera precisa, se recomiendan los métodos de la concentración mínima inhibitoria (CMI) que usan incubación durante 24 h de la dilución del caldo, dilución en agar o difusión en agar.¹⁶ De acuerdo con el National Committee for Clinical Laboratory Standards, los siguientes son puntos de corte de susceptibilidad para *S. aureus*: susceptible, ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$; intermedio, 8 a 12 $\mu\text{g/ml}$, y resistente, > 32 $\mu\text{g/ml}$.⁵⁹ Todas las cepas de *S. aureus* con CMI > 4 $\mu\text{g/ml}$ deben ser tratadas como con sospecha de SAIV/SAIG y someterse a mayor prueba.¹⁶ El género, especie y pureza de los aislamientos deben confirmarse antes de que se repita la prueba de susceptibilidad.¹⁶ En caso de que se identifique mediante confirmación y repetición de la prueba una cepa estafilocócica presuntiva con reducida susceptibilidad a vancomicina, hay que instituir procedimientos adecuados de aislamiento y el departamento de salud estatal y los CDC deben ser notificados de inmediato.¹⁶

Medidas de control para reducir la diseminación de SAIV/SAIG entre pacientes. Los procedimientos de control y prevención para SAIV/SAIG están menos bien establecidos, pero emulan los procedimientos señalados arriba para ERV.^{16,63-65} A diferencia de las especies enterocócicas, las cuales colonizan el tracto gastrointestinal inferior, *S. aureus* coloniza las narinas de 25 a 30% de los adultos sanos; la mitad de los adultos en quienes el organismo está presente en las narinas anteriores también tienen *S. aureus* en sus manos.^{65,66} La aplicación tópica de mupirocín cálcico con frecuencia es efectiva en eliminar la colonización de *S. aureus* en la nariz y las manos; se ha mostrado que eliminar la colonización nasal disminuye las infecciones por *S. aureus* en ciertas poblaciones de pacientes.^{65,66} Los pacientes infectados o colonizados con SAIV/SAIG deben permanecer en un cuarto privado, al que sólo entren personas con guantes y bata.^{16,65} Si el paciente

tiene neumonía o está intubado, también debe usarse una máscara durante los procedimientos.⁶⁵ Los trabajadores de hospitales que pueden estar en contacto con pacientes infectados o colonizados con SAIV/SAIG deben lavarse las manos con clorhexidina o alcohol isopropílico al 60%.⁶⁵ En unidades hospitalarias con más de un caso de SAIV/SAIG, deben obtenerse cultivos nasales de todos los trabajadores,¹⁶ y cualquier trabajador colonizado debe ser tratado con mupirocín intranasal.⁶⁵ La unidad también debe cerrarse a nuevas admisiones.⁶⁵

Para prevenir contaminación de superficies después de los procedimientos diagnósticos o terapéuticos, el equipo debe ser aseado perfectamente con un desinfectante. Los especímenes biológicos deben obtenerse por personal hospitalario vestido de forma adecuada y depositarse en contenedores a prueba de fugas para ser transportados directamente al laboratorio.⁶⁵ Hay que utilizar procedimientos para procesar cultivos y descartar especímenes.

CONCLUSIONES

Desconocidos hace apenas una década, los ERV se están convirtiendo rápidamente en un tema médico principal en Estados Unidos. Desde 1989, el número de infecciones por ERV se ha incrementado logarítmicamente;³ en la actualidad éstos son una importante causa de infecciones adquiridas en la comunidad. Asimismo, más y más pacientes están adquiriendo ERV en instituciones médicas no tradicionales y en la comunidad. Los reservorios y la transmisión de ERV dependen de la situación geográfica, pero se volverán más complejos con el cambiante paradigma del cuidado de la salud. En Estados Unidos, las personas no expuestas al ambiente hospitalario raramente se colonizan con ERV; sin embargo, en Europa, la colonización con ERV es más común en individuos no expuestos a hospitales.⁶⁷ Los reservorios para ERV incluyen superficies ambientales en instituciones hospitalarias, equipo médico y quirúrgico compartido, las manos de los trabajadores y pacientes infectados o colonizados con ERV. Las fuentes de SAIV/SAIG y de EDV son menos claras, pero es probable que incluyan individuos colonizados o infectados con SAIG. Probablemente la transmisión ocurrirá en las manos colonizadas de los trabajadores del cuidado de la salud que tienen contacto con pacientes.

Para reducir el esparcimiento de ERV y SAIG, deben desarrollarse estrategias agresivas de control de

infecciones y de antibióticos específicas para cada hospital. En el punto esencial de cualquier estrategia de control de infecciones se encuentran: correcto lavado de manos, aislamiento y uso optimizado de antibióticos. La educación de todos los trabajadores del cuidado de la salud también es necesaria. Durante un brote de ERV o SAIG, el persona de control de infecciones debe ser flexible y modificar el control de infecciones y los procedimientos antibióticos cuando se justifique.

Las dinámicas de la resistencia microbiana a los antibióticos son complicadas e incluyen la interacción entre los patrones del uso de antibióticos, aislamiento, organismos específicos y mecanismos de resistencia. La contribución de la comunidad, incluyendo fuentes animales, no puede olvidarse. Un mejor entendimiento de los mecanismos de resistencia a vancomicina, el uso antibiótico apropiado, una estricta adherencia a las medidas de control de infecciones, la vigilancia de la emergencia de cepas resistentes y la identificación de nuevos agentes antimicrobianos para estas infecciones son algunos de los pasos que los profesionales del cuidado de la salud deben tomar para controlar la amenaza de la resistencia a la vancomicina.

REFERENCIAS

- Nosocomial *Enterococci* resistant to vancomycin United States, 1989-1993. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1993;42:597-9.
- Edmond MB, Ober JF, Dawson JD, et al. Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: Natural history and attributable mortality. Clin Infect Dis 1996;23:1234-9.
- Murray BE. Vancomycin-resistant *Enterococci*. Am J Med 1997;102:284-93.
- Noskin GA. Vancomycin-resistant *Enterococci*: Clinical, microbiologic, and epidemiologic features. J Lab Clin Med 1997;130:14-20.
- Palmer SM, Rybak MJ. Vancomycin-resistant *Enterococci*. Pharmacotherapy 1996;16:819-29.
- Fraimow HS, Jungkind DL, Lander DW, et al. Urinary tract infection with an *Enterococcus faecalis* isolate that requires vancomycin for growth. Ann Intern Med 1994;121:22-26.
- Fitzpatrick B, Harrington S, Smith D, et al. An outbreak of vancomycin dependent *Enterococci* in an oncology center. Presented at 35th Annual Infectious Diseases Society of America Annual Meeting, September 13-16, 1997, San Francisco, CA.
- Perl TM, DeLisle S. The emergence and control of vancomycin-resistant *Enterococci*. Scientific Exchange, 1998.
- Loudon K, Burnie JP. Is it time to stop searching for MRSA? Constant vigilance is needed to halt the emergence of resistance to vancomycin. BMJ 1997;315:59.
- Veach LA, Pfaller MA, Barret M, Koontz FP, Wenzel RP. Vancomycin resistance in *Staphylococcus haemolyticus* causing colonization and bloodstream infection. J Clin Microbiol 1990;28:2064-8.
- Schalbe RS, Stapleton JT, Gilligan PH. Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative *staphylococci*. N Engl J Med 1987;316:927-31.
- Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin-United States, 1997. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997;46:765-6.
- Update: *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin-United States, 1997. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997;46:813-5.
- Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 1999;340:493-501.
- Sierazki K, Roberts RB, Haber SW, Tomasz A. The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. N Engl J Med 1999;340:517-23.
- Interim guidelines for prevention and control staphylococcal infection associated with reduced susceptibility to vancomycin. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997;46:626-8.
- Witte W. Medical consequences of antibiotic use in agriculture. Science 1998;279:996-7.
- Ross TW. Infectious disease challenge: Vancomycin-resistant *Enterococcus* and *Staphylococcus*. Drug Topics 1998;142:76-83.
- Bonafede M, Rice LB. Emerging antibiotic resistance. J Lab Clin Med 1997;130:558-66.
- Murray BE. Diversity among multidrug-resistant *Enterococci*. Emerg Infect Dis 1998;4:37-47.
- Coque TM, Tomayko JF, Ricke SC, et al. Vancomycin-resistant *Enterococci* from nosocomial, community, and animal sources in the United States. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:2605-9.
- Woodford N, Chadwick PR, Morrison D, Cookson BD. Strains of glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* can alter their van genotypes during an outbreak. J Clin Microbiol 1997;35:2966-8.
- Archibald L, Phillips L, Monnet D, et al. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: Increasing importance of the intensive care unit. Clin Infect Dis 1997;24:211-5.
- Jones RN, Marshall SA, Pfaller MA, et al. Nosocomial enterococcal blood stream infections in the SCOPE program: Antimicrobial resistance, species occurrence, molecular testing results, and laboratory testing accuracy. Diagn Microbiol Infect Dis 1997;29:95-102.
- Bonilla HF, Zervos MA, Lyons MJ, et al. Colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: Comparison of a long-term care unit with an acute-care hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18:333-9.
- Henning KJ, Delencastre H, Eagan J, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on a pediatric oncology ward: Duration of stool shedding and incidence of clinical infection. Pediatr Infect Dis J 1996;15:848-54.
- Nourse C, Murphy H, Byrne C, et al. Control of a nosocomial outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a paediatric oncology unit: Risk factors for colonization. Eur J Pediatr 1998;157:20-27.
- Shekar R, Chico G, Bass SN, et al. Household transmission

- of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. Clin Infect Dis 1995;21:1511.
29. Weber Di, Rutala WA. Role of environmental contamination in the transmission of vancomycin-resistant *Enterococci*. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18:306-9.
 30. Noskin GA, Stosor V, Cooper I, Peterson LR. Recovery of vancomycin-resistant *Enterococci* on fingertips and environmental surfaces. Infect Control Hosp Epidemiol 1995;16:577-81.
 31. Bonilla HF, Zervos MJ, Kauffman CA. Long term survival of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on a contaminated surface. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:770-2.
 32. Porwancher R, Sheth A, Remphrey S, et al. Epidemiological study of hospital-acquired infection with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: Possible transmission by an electronic ear-probe thermometer. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18:771-2.
 33. Bonten MJ, Hayden MK, Nathan C, et al. Epidemiology of colonization of patients and environment with vancomycin-resistant *Enterococci*. Lancet 1996;348:1615-9.
 34. Kirk M, Hill RLR, Casewell MW, Beighton D. Isolation of vancomycin-resistant *Enterococci* from supermarket poultry. Adv Exp Med Biol 1997;418:289-91.
 35. Van den Bogaard AE, Jensen LB, Stobberingh EE. Vancomycin-resistant *Enterococci* in turkeys and farmers. N Engl J Med 1997;337:1558-9.
 36. Bates J, Jordens JZ, Griffiths DT. Farm animals as a putative reservoir for vancomycin-resistant enterococcal infection in man. J Antimicrob Chemother 1994;34:507-14.
 37. Bates J. Epidemiology of vancomycin-resistant *Enterococci* in the community and the relevance of farm animals to human infection. J Hosp Infect 1997;37:89-101.
 38. Das I, Fraise A, Wise R. Are glycopeptide-resistant *Enterococci* in animals a threat to human beings? Lancet 1997;349:997-8.
 39. La; KK, Fontecchio SA, Kelley AL. The epidemiology of fecal carriage of vancomycin-resistant *Enterococci*. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18:762-5.
 40. Roghmann MC, Qaiyumi A, Schwalbe R, Morris JG. Natural history of colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18:679-80.
 41. Montecalvo MA, Shay DK, Gedris C, et al. A semiquantitative analysis of the fecal flora of patients with vancomycin-resistant *Enterococci*: Colonized patients pose an infection control risk. Clin Infect Dis 1997;25:929-30.
 42. Mainous MR, Lipsett PA, O'Brien M, The Johns Hopkins SICU Study Group. Enterococcal bacteremia in the surgical intensive care unit. Does vancomycin resistance affect mortality? Arch Surg 1997;132:76-81.
 43. Stroud L, Edwards J, Danzig L, et al. Risk factors for mortality associated with enterococcal bloodstream infections. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:576-80.
 44. Papanicolaou GA, Meyers BR, Meyers J, et al. Nosocomial infections with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in liver transplant recipients: Risk factors for acquisition and mortality. Clin Infect Dis 1996;23:720-6.
 45. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Recommendations for preventing the spread of vancomycin-resistance. Infect Control Hosp Epidemiol 1995;16:105-13.
 46. Boyce JM. Vancomycin-resistant *Enterococcus*. Detection, epidemiology, and control measures. Infect Dis Clin North Am 1997;11:367-84.
 47. Boyce JM, Mermel LA, Zervos MJ, et al. Controlling vancomycin-resistant *Enterococci*. Infect Control Hosp Epidemiol 1995;16:634-7.
 48. Lorian V, Fernandes F. Susceptibility of vancomycin-resistant *Enterococci* to environmental disinfectants. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18:678-9.
 49. Saurina G, Landman D, Quale JM. Activity of disinfectants against vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18:345-7.
 50. Anderson RL, Carr JH, Bond WW, Favero MS. Susceptibility of vancomycin-resistant *Enterococci* to environmental disinfectants. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18:195-9.
 51. Tomasz A. Multiple-antibiotic-resistant pathogenic bacteria: A report on the Rockefeller University workshop. N Engl J Med 1994;330:1247-51.
 52. Ena J, Dick RW, Jones RN, Wenzel RP. The epidemiology of intravenous vancomycin usage in a university hospital. JAMA 1993;269:598-602.
 53. Belliveau PP, Rothman AL, Maday CE. Limiting vancomycin use to combat vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. Am J Health-Syst Pharm 1996;53:1570-5.
 54. Anglim AM, Klym B, Byers KE. Effect of a vancomycin restriction policy on ordering practices during an outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. Arch Intern Med 1997;157:1132-6.
 55. Morgan AS, Brennan PJ, Fishman NO. Impact of a vancomycin restriction policy on use and cost of vancomycin-resistant *Enterococcus*. Ann Pharmacother 1997;31:970-3.
 56. Burke CE, Piper J, Holloway W. Order form for restricting vancomycin prescribing. Am J Health-Syst Pharm 1997;54:1893-7.
 57. Quale J, Landman D, Saurina G, et al. Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant *Enterococci*. Clin Infect Dis 1996;23:1020-5.
 58. Quale J, Landman D, Atwood E, et al. Experience with a hospital-wide outbreak of vancomycin-resistant *Enterococci*. Am J Infect Control 1996;24:372-9.
 59. Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin-Japan, 1996. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997;46:624-6.
 60. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility [letter]. J Antimicrob Chemother 1997;40:135-6.
 61. Davidson HE. New developments in *Staphylococcus aureus* resistance. Consul Pharm 1997;12:1218-9.
 62. Ploy MC, Grelaud C, Martin C. First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital [letter; comment]. Lancet 1998;351:1212.
 63. Boyce JM. Strategies for controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals. J Chemother 1995;7(suppl 3):81-85.
 64. Jernigan JA, Titus MG, Groschel DH, et al. Effectiveness of contact isolation during a hospital outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Am J Epidemiol 1996;143:496-504.
 65. Edmond MB, Wenzel RP, Pasculle AW. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: Perspectives on measures needed

- for control. *Ann Intern Med* 1996;124:329-34.
66. Perl TM, Golub JE. New approaches to reduce *Staphylococcus aureus* nosocomial infection rates: Treating *S. aureus* nasal carriage. *Ann Pharmacother* 1998;32(suppl):S7-S16.
67. McDonald LC, Kuehnert MJ, Tenover FC, *et al.* Vancomycin-resistant *Enterococci* outside the healthcare setting: Prevalence, sources, and public health implications. *Emerg Infect Dis* 1997;3:311-5.

***Streptococcus pneumoniae* resistente a fármacos: elecciones racionales de antibióticos**

MICHAEL R. JACOBS. DRUG-RESISTANT *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* : RATIONAL ANTIBIOTIC CHOICES.
 TRADUCIDO DE *THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE* 1999;106(5A):19S-25S.

Streptococcus pneumoniae con reducida susceptibilidad a la penicilina es cada vez más una preocupación con respecto al cuidado de la salud, no sólo debido a la alta prevalencia de infecciones causadas por este patógeno, sino también por la velocidad a la cual la resistencia ha progresado. La incidencia de la resistencia a la penicilina en cepas de *S. pneumoniae* alcanza 40% en algunas áreas de Estados Unidos, y la incidencia de resistencia de alto nivel ha aumentado 60 veces durante los últimos diez años. Con excepción de la meningitis y la otitis media, no existen datos concluyentes de que la adquisición de resistencia de *S. pneumoniae* a antibióticos b-lactámicos contribuya a mayor morbilidad y mortalidad en infecciones causadas por este patógeno. Sin embargo, si las tendencias actuales de los patrones de resistencia continúan, se puede esperar que la morbilidad y la mortalidad incrementen. El mecanismo de la resistencia a β -lactámicos de *S. pneumoniae* incluye mutaciones, las cuales alteran la estructura de la proteína de unión a la penicilina, resultando en una disminución de la afinidad para todos los antibióticos β -lactámicos. En el tratamiento de infecciones causadas por *S. pneumoniae*, no debe asumirse que la no susceptibilidad a antibióticos β -lactámicos se correlaciona con ineffectividad clínica de estos agentes. Por el contrario, el tratamiento recomendado para infecciones neumocócicas no meníngeas (por ejemplo, neumonía, sepsis, otitis media aguda) incluye un antibiótico β -lactámico: penicilina G, amoxicilina, amoxicilina/clavulanato, cefuroxima, cefotaxima o ceftriaxona. El tratamiento recomendado para la meningitis es cefotaxima o ceftriaxona, con la adición de vancomicina hasta que se conozca la susceptibilidad. Estos agentes se

recomiendan debido a su capacidad para alcanzar concentraciones séricas y tisulares mayores que las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de estos agentes contra las cepas susceptibles, intermedias y la mayor parte de las resistentes a las penicilinas (por ejemplo penicilina G, cefotaxima, ceftriaxona, amoxicilina, amoxicilina/clavulanato y cefuroxima), o a su capacidad para proporcionar concentraciones adecuadas en el líquido cefalorraquídeo (por ejemplo, cefotaxima, ceftriaxona).

El surgimiento y progresión de la resistencia antimicrobiana en Estados Unidos y en todo el mundo ha estado aumentando con regularidad desde el desarrollo de agentes antimicrobianos a mediados del siglo XX. Al principio, la resistencia antimicrobiana puede no haberse percibido como una amenaza al cuidado de la salud porque había varios agentes (existentes o en desarrollo) en el armamentario antimicrobiano para tratar estas infecciones. La resistencia antimicrobiana es una inquietud cada vez mayor a pesar del hecho de que hoy existe un gran número de antibióticos como nunca antes. Esto es resultado, en parte, del desarrollo de antibióticos con espectros de actividad extendidos, pero similares mecanismos de acción, con el resultante rápido desarrollo de resistencia y un alto costo en el desarrollo de nuevos antimicrobianos.^{1,2} Por lo tanto, los médicos deben elegir, de manera inteligente, entre los antibióticos disponibles en el tratamiento de infecciones con patógenos resistentes sospechados o corroborados.

Una de las mayores áreas de inquietud en relación con la emergencia de resistencia antimicrobiana incluye a las infecciones adquiridas en la comunidad causa-

das por *Streptococcus pneumoniae*. Cada año en Estados Unidos, *S. pneumoniae* es el agente causal, de las infecciones comunes adquiridas en la comunidad, incluyendo aproximadamente 3,000 casos de meningitis, 50,000 casos de bacteremia, 500,000 de neumonía y más de siete millones de otitis media.³ Las infecciones neumocócicas están entre las principales causas de enfermedad y muerte en todo el mundo y afectan principalmente a niños, pacientes con afecciones comórbidas y ancianos.⁴ La inquietud recae no en la vasta prevalencia de las afecciones causadas por *S. pneumoniae*, sino más bien en la velocidad a la cual la resistencia ha estado emergiendo durante los pasados 20 años y, sobre todo, en los pasados cinco a diez años.⁵ Una característica única del desarrollo y progresión de cepas de *S. pneumoniae* no susceptibles a la penicilina es que estas infecciones principalmente ocurren en la comunidad. Esto es diferente de otros organismos, tales como enterococos resistentes a vancomicina y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, los cuales inicialmente emergieron como infecciones nosocomiales, en tanto que la vigilancia de los patrones de resistencia en neumococos es mucho más difícil en la comunidad. A causa de las dificultades en la vigilancia, el alcance real del problema con *S. pneumoniae* no susceptible a penicilina no se conoce adecuadamente.

Se piensa que el desarrollo y esparcimiento de cepas de *S. pneumoniae* con reducida susceptibilidad a penicilina es resultado, en parte, del uso inapropiado de agentes antimicrobianos.^{3,6-9} En 1992, se prescribieron más de 110 millones de cursos orales de fármacos antimicrobianos para el tratamiento de infecciones adquiridas en la comunidad, lo que representa un incremento de 28% desde 1980 (86 millones).¹⁰ Un gran porcentaje de infecciones adquiridas en la comunidad son causadas por patógenos virales, los cuales pueden no requerir el uso de agentes antimicrobianos. Sin embargo, en una era de liberación de la atención a la salud que enfatiza la satisfacción del paciente, con frecuencia existe mucha presión en los médicos para prescribir antimicrobianos en situaciones clínicas donde pueden no estar indicadas.¹¹

El objetivo de este artículo es proporcionar una revisión de la prevalencia y mecanismos de resistencia en *S. pneumoniae* y sugerir métodos para reducir su impacto en la atención médica.

Definición y prevalencia

S. pneumoniae, que una vez fue intensamente susceptible a penicilina, se ha categorizado en tres grupos con

Cuadro 1. Categorías de susceptibilidad de *Streptococcus pneumoniae* a penicilina*

Concentración mínima inhibitoria	Interpretación
< 0.1 µg/mL	Susceptible
0.1-1 µg/mL	Intermedia [†]
≥ 2 µg/mL	Resistente [†]

* De acuerdo con el National Committee for Clinical Laboratory Standards.

[†] Las cepas de *Streptococcus pneumoniae* no susceptibles a penicilina incluyen las categorías intermedia y resistente.¹²

base en la susceptibilidad a penicilina: susceptible, intermedio y resistente (cuadro 1).¹² No susceptible a penicilina es un término utilizado para describir cepas de neumococos que tienen concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) en los rangos intermedio y resistente.

Las cepas de *S. pneumoniae* pueden estudiarse con discos de oxacilina de 1 µg: zonas ≥ 20 mm de diámetro indican susceptibilidad a todos los agentes antimicrobianos β-lactámicos.^{13,14} A las cepas con zonas de difusión ≤ 19 mm deben hacerse mediciones de las CMI para penicilina y para otros β-lactámicos.^{13,14} Las interpretaciones de susceptibilidad neumocócica para cefalosporinas son disponibles sólo para cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona y cefepima. Para estos agentes, las cepas neumocócicas con CMI ≤ 0.5 µg/mL se definen como susceptibles, CMI de 1.0 µg/mL son intermedias y ≥ 2.0 µg/mL son resistentes.

Los aislamientos no susceptibles a penicilina primero se descubrieron en las décadas de 1960 y 1970 y la resistencia de alto nivel se volvió una importante inquietud con respecto al cuidado de la salud en Estados Unidos a principios del decenio de 1990. La velocidad a la cual los aislamientos de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina están surgiendo es alarmante —un incremento de casi 60 veces del número de aislamientos resistentes, incluyendo más de 20 cepas diferentes, durante los pasados cinco a siete años.¹⁵ La incidencia global de aislamientos no susceptibles a penicilina en Estados Unidos ha aumentado de menos de 5% (incluyendo 0.02% de aislamientos con CMI ≥ 2 µg/mL) antes de 1989 a 6.6% en 1991 a 1992 (incluyendo 1.3% de aislamientos con CMI ≥ 2 µg/mL).¹⁶ Datos más recientes revelan que la incidencia de *S. pneumoniae* con CMI ≥ 2 µg/mL se ha duplicado en un año, de 6% en 1995 a cerca de 14% en 1996 y 33% en 1997 (figura 1).^{15,17-19} La distribución de los perfiles de resistencia varía en Estados Unidos, con

algunas áreas que se acercan a 30 a 60% de incidencia de aislamientos no susceptibles a penicilina.^{5,19,20} Algunas áreas del mundo, tales como España,²¹ Hungría²² y Sudáfrica²³ tienen tasas de no susceptibilidad a la penicilina de entre 40 y 70%. En general, estas alarmantes tendencias revelan que la incidencia de cepas de *S. pneumoniae* no susceptibles a penicilina está aumentando en todo el mundo, los incrementos más importantes se observan en cepas resistentes a penicilina.¹⁷⁻¹⁹

Mecanismos de resistencia para *Streptococcus pneumoniae*

Los mecanismos por los cuales *S. pneumoniae* desarrolla resistencia a antibióticos β -lactámicos incluyen alteración de una o más proteínas de unión a penicilina (PBPs), la cual afecta de manera adversa la afinidad de las PBPs para penicilina y otros antibióticos β -lactámicos.²⁴ Este mecanismo de resistencia se adquiere a través de un proceso llamado transformación natural, en el cual un genoma natural que codifica las alteraciones es obtenido de otras bacterias por neumococos e incorporado en su propio ADN.²⁴ Una teoría común es que *S. pneumoniae* adquirió resistencia a penicilina de estreptococos *viridans* más resistentes (tales como *Streptococcus mitis*) y otros organismos que frecuentemente colonizan la nasofaringe. El efecto neto es que los genes que codifican resistencia en otros organismos están siendo incorporados al ADN de *S. pneumoniae*, lo que resulta en que todos los antimicrobianos β -lactámicos tengan una disminución de la afinidad de unión por las PBPs. Hace poco se descubrió un nuevo tipo de modificación de PBPs correspondiente a resistencia a penicilinas de amplio espectro (por ejemplo, PBP2b, mayor resistencia a piperacilina) y cefalosporinas (por ejemplo, PBP2x, mayor resistencia a cefotaxima).²⁴

Parece que no existen límites para la transmisión de genes que codifican resistencia. Por ejemplo, los genes que codifican resistencia neumocócica a macrólidos y tetraciclina son similares a los identificados en organismos gramnegativos, tales como *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp y *Hemophilus* spp.²⁵ La capacidad de las cepas neumocócicas para adquirir resistencia a partir de una amplia variedad de organismos es particularmente alarmante en vista del incremento de la prevalencia de enterococos portadores de un gen transferible para resistencia a vancomicina.

La magnitud de la resistencia para cepas particulares de *S. pneumoniae* se relaciona directamente con la afinidad para el antibiótico β -lactámico respectivo por

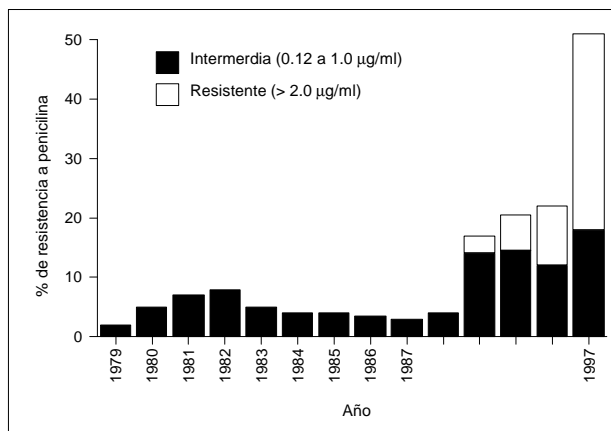


Figura 1. Incidencia de no susceptibilidad a penicilina entre aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* obtenidos en Estados Unidos de 1979 a 1997.^{15,17-19}

las PBPs específicas y el número de PBPs afectadas.¹⁴ En el caso de la penicilina, la resistencia de alto nivel es el resultado de la alteración de varias PBPs y no de una sola PBP. De manera notable los crecientes niveles de resistencia a antimicrobianos β -lactámicos coinciden con el aumento de resistencia a otros agentes antimicrobianos, tales como los macrólidos (por ejemplo, eritromicina), tetraciclinas y trimetoprim/sulfametoxazol.²⁶ Las cepas neumocócicas resistentes a tres o más clases de antibióticos separadas se consideran resistentes a múltiples fármacos.

De manera sorprendente, la adquisición de genes que codifican resistencia a β -lactámicos por *S. pneumoniae* aún no se ha asociado con un aumento significativo de la morbilidad o mortalidad.²⁷ Las excepciones a esta observación son en pacientes con meningitis neumocócica y otitis media no susceptibles a penicilina. En estas situaciones, alcanzar niveles óptimos de β -lactámicos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el oído medio es difícil. Aun los antibióticos β -lactámicos comúnmente usados en el tratamiento de la meningitis (por ejemplo, ceftriaxona) sólo alcanzan una concentración cinco a seis veces menor en el LCR que en el suero.²⁸ Esto se vuelve clínicamente significativo cuando se necesitan altas concentraciones antimicrobianas para tratar de manera adecuada la meningitis causada por organismos con susceptibilidad disminuida.²⁶ De hecho, la meningitis neumocócica no susceptible a penicilina se ha desarrollado durante el tratamiento con, o fallado en responder a la terapéutica con antibióticos tales como penicilina,²⁹ cloranfenicol,³⁰ claritromicina,³¹ ceftriaxona³² y cefotaxima.³³ En la otitis media el factor limitante son los bajos niveles

antimicrobianos alcanzados con la administración oral de β -lactámicos en comparación con los niveles alcanzados mucho más altos con administración parenteral.³⁴ El impacto de la infección con cepas no susceptibles a penicilina en la morbilidad y mortalidad en otros sitios de infección (por ejemplo, neumonía, sepsis) requiere mayor esclarecimiento.³⁵ Hasta el momento, los estudios clínicos no han observado un aumento de desenlaces desfavorables en la neumonía severa causada por *S. pneumoniae*, aunque se han encontrado pocas cepas altamente resistentes.²⁷ Sin embargo, si las tendencias actuales en los patrones de resistencia neumocócica continúan, se podría esperar que la mortalidad relacionada con estas infecciones incremente.³⁶

Factores de riesgo para resistencia

Los factores de riesgo para portar o infectarse con cepas neumocócicas resistentes incluyen la niñez (particularmente tener menos de dos años), cuidado en guarderías, administración previa de agentes antimicrobianos y enfermedades subyacentes graves, tales como infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o malignidad.^{3-5,9,27} Los niños menores de dos años de edad cuidados en guarderías son, por mucho, el grupo más grande y tienen el mayor riesgo de ser colonizados e infectados con neumococos resistentes.³ Sin embargo, la prevalencia de resistencia está aumentado en otros grupos, tales como pacientes con infección por el VIH y la vejez.

TRATAMIENTO

Aunque los datos de la CMI de penicilina pueden ser de utilidad para guiar el manejo terapéutico para pacientes con infecciones neumocócicas, con frecuencia es difícil interpretar estos datos. Los límites de la CMI entre susceptible, intermedio y resistente se determinan revisando los datos relevantes de respuesta clínica al tratamiento con antibióticos particulares. El éxito en el tratamiento de las infecciones depende de la selección de un antibiótico que proporcione una concentración mayor que la CMI en el sitio de infección durante un periodo adecuado para erradicar el organismo. Sin embargo, los datos de la CMI para sitios específicos de infección (por ejemplo, pulmón, LCR) generalmente no se han establecido.³⁷ Además, extrapolar datos de la CMI de penicilina a otros antibióticos puede ser difícil. Por ejemplo, si se determina que una cepa neumocócica es susceptible a penicilina, podría asumirse que es susceptible a todos los demás antibióticos β -lactámicos.

Sin embargo, si la cepa no es susceptible a penicilina, los datos de la CMI para otros antibióticos no pueden determinarse con precisión sin probar agentes individuales. Por lo tanto, los antimicrobianos específicos que se usarán en el tratamiento de infecciones neumocócicas (junto con algunas alternativas potenciales) deben incluirse en las pruebas de susceptibilidad si se determina que una cepa no es susceptible a la penicilina.

Los factores a considerar en la selección del tratamiento antimicrobiano adecuado para infecciones con *S. pneumoniae* incluyen sitio o invasividad de la infección, susceptibilidad del patógeno, espectro de los patógenos que pueden causar el proceso de enfermedad y las consecuencias potenciales de administrar un tratamiento inadecuado.^{28,36,38} Debido a que el mecanismo de resistencia de *S. pneumoniae* es el resultado de alteraciones en las PBPs y no de la producción de β -lactamasas, los agentes antimicrobianos que contienen inhibidores de β -lactamasa generalmente no ofrecen actividad adicional. Sin embargo, cuando se trata de manera empírica infecciones adquiridas en la comunidad, tales como neumonía u otitis media aguda, el uso de amoxicilina/clavulanato puede ser benéfico para cubrir patógenos productores de β -lactamasa (por ejemplo *Moraxella catarrhalis* o *Haemophilus influenzae*).

Sitio/invasividad de la infección

Sepsis y neumonía adquiridas en la comunidad. En el tratamiento de neumonía y sepsis adquiridas en la comunidad causadas por *S. pneumoniae*, las concentraciones alcanzables de la mayor parte de los antibióticos β -lactámicos en el sitio de infección con frecuencia son mucho mayores que las CMIs, aun para cepas no susceptibles.^{28,38} Por lo tanto, el tratamiento empírico puede iniciarse con un antibiótico β -lactámico, aunque el agente particular elegido debe basarse en los datos de resistencia neumocócica locales o regionales.³⁹

La amoxicilina es el antibiótico oral recomendado de elección para el tratamiento de neumonía neumocócica y puede usarse (con o sin clavulanato) como tratamiento empírico adecuado en el paciente ambulatorio.^{39,40} Se ha mostrado que la amoxicilina consistentemente tiene CMIs menores que cualquiera de los otros β -lactámicos orales disponibles contra cepas de *S. pneumoniae* susceptibles y no susceptibles a penicilina.^{5,16,41} Los actuales límites aprobados por el National Committee for Clinical Laboratory Standards para amoxicilina y amoxicilina/clavulanato son $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$

para cepas susceptibles, 1.0 µg/mL para cepas intermedias, y ≥ 2.0 µg/mL para cepas resistentes. De hecho, en un estudio *in vitro*,⁴² se determinó que la amoxicilina oral tenía un efecto bactericida oral similar al de la cefotaxima parenteral, a pesar de tener concentraciones séricas mucho más bajas. El perfil farmacocinético de la amoxicilina oral permite apoyar su uso en vista de que puede no seleccionar para resistencia de alto nivel.⁴³ Si se usa amoxicilina/clavulanato para proporcionar tratamiento empírico, la suplementación del componente amoxicilina con amoxicilina adicional (en lugar de incrementar la dosis de amoxicilina/clavulanato) evita efectos colaterales adicionales resultantes de mayores dosis de clavulanato.⁴⁴

Entre las cefalosporinas orales, cefuroxima y cefpodoxima tienen la mayor actividad contra *S. pneumoniae* susceptible a penicilina, pero tienen CMI una a cuatro diluciones mayores que la amoxicilina contra cepas no susceptibles.⁴⁵ Las cefalosporinas orales –cefixima, cefaclor y loracarbef– y los macrólidos generalmente no se recomiendan debido a la disminuida actividad de estos agentes contra neumococos no susceptibles.^{39,44}

Para pacientes con neumonía o sepsis neumocócicas que requieren tratamiento parenteral, el antibiótico de elección es penicilina G para cepas susceptibles a penicilina y penicilina G a altas dosis para cepas con susceptibilidad intermedia.³⁹ Las cefalosporinas parenterales –cefotaxima y ceftriaxona– tienen las CMI para *S. pneumoniae* no susceptible a penicilina más bajas y deben considerarse tratamiento empírico para padecimientos graves (incluyendo choque séptico).^{26,27} Debido a la eficacia de los antibióticos b-lactámicos en el tratamiento de infecciones neumocócicas, en la actualidad no existe indicación de que añadir vancomicina al régimen terapéutico ofrecerá mayor beneficio para la mayoría de los pacientes.³⁶

Meningitis. El tratamiento empírico para la meningitis con sospecha de *S. pneumoniae* debe incluir cefotaxima o ceftriaxona debido a la capacidad de alcanzar concentraciones confiables en el LCR con estos agentes. Sin embargo, debe notarse que se han documentado fallas en el tratamiento con cefalosporinas de tercera generación y la resistencia por neumococos a estos agentes es evidente. Como resultado, algunos médicos reconocen la necesidad de incluir vancomicina como parte del régimen para el tratamiento empírico hasta que los resultados del cultivo y de la susceptibilidad estén disponibles.⁴⁶

Otitis media. Al igual que con la meningitis, las concentraciones del antibiótico en el fluido del oído medio en pacientes con otitis media aguda pueden ser mucho menores que las concentraciones séricas correspondientes.³⁶ No obstante, iniciar tratamiento antibiótico para otitis media aguda sigue siendo un tema controvertido, y su discusión va más allá del alcance de este artículo. Sin embargo, cuando se requiere tratamiento antibiótico para otitis media aguda, la amoxicilina es el antibiótico oral de elección.^{26,34,44,47} Las alternativas posibles incluyen amoxicilina/clavulanato, cefuroxima y ceftriaxona intramuscular. Sin embargo, las cefalosporinas orales tienen CMI dos a tres diluciones mayores que la amoxicilina para *S. pneumoniae* intermedia y resistente a penicilina,⁴⁸ y perfiles farmacodinámicos más pobres.⁴⁹ Además, los neumococos no susceptibles a penicilina tienen una prevalencia mucho más alta de resistencia cruzada a otras clases antimicrobianas, tales como macrólidos y sulfonamidas.⁴⁴ Recientemente el Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades⁴⁴ recomendaron regímenes de dosis más altas para amoxicilina (80-90 mg/kg/d) y amoxicilina/clavulanato (80-90 mg/kg/d del componente amoxicilina) para otitis media. Para evitar una mayor incidencia de diarrea, el componente clavulanato debe continuar a 10 mg/kg/d usando nuevas formulaciones de amoxicilina/clavulanato o combinando la formulación anterior de amoxicilina/clavulanato con amoxicilina adicional.

Susceptibilidad del organismo

A pesar de las CMI, los β -lactámicos son los antibióticos de elección para la mayor parte de las infecciones neumocócicas. Por lo tanto, aunque estudios *in vitro* han demostrado que las cepas de *S. pneumoniae* no son susceptibles a penicilina o a β -lactámicos, esto no debe correlacionarse con falta de efectividad clínica de estos agentes.^{50,51} De hecho, en el tratamiento de pacientes con neumonía o sepsis neumocócicas demostradas, altas dosis de penicilina G intravenosa pueden proporcionar concentraciones séricas mayores de 100 µg/mL, lo cual es 50 veces mayor que el límite de la CMI para resistencia (≥ 2 µg/mL). Algunos médicos predicen que la utilidad de los β -lactámicos en el tratamiento de infecciones con neumococos continuará hasta que las CMI de penicilina excedan 8 µg/mL.⁵⁰ Las infecciones causadas por *S. pneumoniae* con una CMI < 0.1 µg/mL pueden tratarse con antibióticos de diversas clases de fármacos; sin embargo, a fin de minimizar el impacto

en la progresión de resistencia entre neumococos, se recomienda el tratamiento con penicilina G, amoxicilina o cefuroxima.^{39,43,44}

Consecuencias de la selección inadecuada de un antibiótico

Debido a la alta mortalidad asociada con meningitis, es necesario iniciar tratamiento antibiótico inmediato con un agente capaz de alcanzar concentraciones adecuadas en el LCR. Como resultado, los agentes de primera línea generalmente indicados en el tratamiento de infecciones neumocócicas adquiridas en la comunidad no deben elegirse como agentes de primera línea para meningitis. El tratamiento agresivo con cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) y posiblemente vancomicina está justificado a fin de tratar la infección de manera adecuada; el régimen antibiótico puede modificarse una vez que los resultados del cultivo y de la susceptibilidad estén disponibles.

En el tratamiento de neumonía o sepsis neumocócicas, las consecuencias de un tratamiento inadecuado con frecuencia no son tan graves como las observadas en la meningitis. Los agentes alternativos generalmente pueden iniciarse sin experimentar resultados adversos para pacientes que no reaccionan al tratamiento de primera línea. Existen ciertos indicadores que pueden ser útiles en predecir gravedad de la enfermedad y resultados adversos, que incluyen signos de choque, afección multilobar, neumonía polimicrobiana y leucopenia.²⁷ Los pacientes que muestran estos signos deben recibir tratamiento antibiótico más agresivo con cefalosporinas de tercera generación, tales como cefotaxima o ceftriaxona, o posiblemente vancomicina. En ausencia de estos signos, los pacientes con neumonía o sepsis neumocócicas generalmente tienen buen pronóstico.

Por el contrario, las consecuencias de la selección inapropiada del antibiótico en el tratamiento de la otitis media por lo general no son tan graves como en otras infecciones, aunque de los patógenos comúnmente causantes de otitis media aguda, *S. pneumoniae* es más propenso a causar resultados adversos y con menos posibilidades de resolver espontáneamente.⁵² Cuando el tratamiento antibiótico está indicado para la otitis media, amoxicilina o amoxicilina/clavulanato a altas dosis (80-90 mg/kg/d) es el agente de elección actualmente recomendado en niños menores de dos años de edad debido a la alta prevalencia de *S. pneumoniae* resistente en Estados Unidos.⁴⁴ Los pa-

cientes que no muestran signos de mejoría después de tres días de tratamiento pueden requerir un antibiótico diferente.³⁶

CONCLUSIONES

La incidencia de *S. pneumoniae* no susceptible a penicilina ha incrementado a un ritmo alarmante durante los pasados 20 años, especialmente en las cepas que demuestran resistencia de alto nivel (CMI ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$). Por consecuencia, existen pocos agentes disponibles que sean efectivos en el tratamiento de infecciones causadas por estos patógenos y que no exacerben el problema de la resistencia. A pesar del mecanismo de resistencia de los neumococos, los antibióticos β -lactámicos siguen siendo el tratamiento de elección para infecciones causadas por estos patógenos. Los agentes parenterales que han documentado la mayor actividad contra cepas de *S. pneumoniae* no susceptible a penicilina incluyen penicilina G, cefotaxima y ceftriaxona. De los antibióticos orales disponibles, la amoxicilina, amoxicilina/clavulanato y cefuroxima son los más activos.

REFERENCIAS

1. Shales D, Levy S, Archer G. Antimicrobial resistance: new directions. ASM News 1991; 57:455-8.
2. Gold HS, Moellering RC. Drug therapy: antimicrobial-drug resistance. N Engl J Med 1996;335:1445-53.
3. Jernigan DB, Cetron MS, Breiman RF. Minimizing the impact of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* (DRSP): a strategy from the DRSP Working Group. JAMA 1996;275: 206-9.
4. Breiman RF, Butler JC, Tenover FC, et al. Emergence of drug-resistant pneumococcal infections in the United States. JAMA 1994; 271:1831-5.
5. Appelbaum PC. Emerging resistance to antimicrobial agents in gram positive bacteria: pneumococci. Drugs 1996;51(suppl. 1):1-5.
1. Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. JAMA 1997;278: 901-4.
2. McIntyre P. Epidemiology and prevention of pneumococcal infections. Curr Opin Pediatr 1997;9:9-13.
3. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, et al. Low dosage and long treatment duration of β -lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. JAMA 1998;279:36570.
4. Kristinsson KG. Effect of antimicrobial use and other risk factors on antimicrobial resistance in pneumococci. Microb Drug Resist 1997;3:117-23.
5. McCaig LF, Hughes JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. JAMA 1995; 273:214-9.

6. Bauchner H, Klein JO. Parental issues in selection of antimicrobial agents for infants and children. *Clin Pediatr* 1997; 36:201-5.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically: Approved Standard M7 A4*, 3rd ed. Villanova, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1997.
8. Jacobs MR, Bajaksouzian S, Palavecino-Fasola EL, *et al.* Determination of penicillin MICs by using a two or three disk diffusion procedure. *J Clin Microb* 1998; 36:179-83
9. Leggiadro RJ. The clinical impact of resistance in the management of pneumococcal disease. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11: 867-74.
10. Butler JC, Jofmann J, Cetron MS, *et al.* The continued emergence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States, an update from the Centers for Disease Control and Prevention's Pneumococcal Sentinel Surveillance System. *J Infect Dis*. 1996; 174:986 -93.
11. Appelbaum PC. Epidemiology and in vitro susceptibility of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 932-9.
12. Thornsberry C, Burton PH, Vanderhoof BH. Activity of penicillin and three, third-generation cephalosporins against US isolates of *Streptococcus pneumoniae*: a 1995 surveillance study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996;25:89-95.
13. Thornsberry C, Ogilvie P, Kahn J, *et al.* Surveillance of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States in 1996-1997 respiratory season. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;29:249-57.
14. Jacobs MR, Bajaksouzian S, Lin G, Appelbaum PC. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to oral agents. Abstracts of 98th General Meeting of the American Society for Microbiology, Atlanta, Georgia, May 1998. (Abstract A-31). American Society for Microbiology, Washington, DC.
15. Hoffman J, Cetron MS, Farley MM, *et al.* The prevalence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta. *N Engl J Med* 1995;333:481-6.
16. Fenoll A, Bourgon C, Munoz R, *et al.* Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing systemic infections in Spain, 1979-1989. *Rev Infect Dis*. 1991; 13:56 - 60
17. Marton A, Gulyas M, Munoz R, Tomasz A. Extremely high incidence of antibiotic resistance in clinical isolate of *Streptococcus pneumoniae* in Hungary. *J Infect Dis* 1991;163: 542-8.
18. Friedland IR, Klugman KP. Penicillin-resistant pneumococcal infections in South African children. *Am J Dis Child* 1992; 46:920-923.
19. Bonafede M, Rice LB. Emerging antibiotic resistance. *J Lab Clin Med* 1997;130:558-66.
20. Tomasz A. Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1997;24(suppl. 1):S85-S88.
21. Friedland IR, McCracken GH Jr. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994; 331:377-82.
22. Pallares R, Linares J, Vadillo M, *et al.* Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumoniae in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995;333: 474-80.
23. Klugman KP, Friedland IR, Bradley JS. Bactericidal activity against cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with acute bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1988-92.
24. Radetsky MS, Istre GR, Johansen TL, *et al.* Multiply resistant pneumococcus causing meningitis: its epidemiology within a day-care centre. *Lancet* 1981; 282:771-3.
25. Friedland IR, Klugman KP. Failure of chloramphenicol therapy in penicillin-resistant pneumococcal meningitis. *Lancet* 1992; 339:405-8.
26. Reid R Jr, Bradley JS, Hihdler J. Pneumococcal meningitis during therapy of otitis media with clarithromycin. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:1104-5.
27. Lonks JR, Durkin MR, Meyerhoff AN, *et al.* Meningitis due to ceftriaxone-resistant *Streptococcus pneumoniae*. (Letter.) *N Engl J Med* 1995; 332: 893-4.
28. Chesney PJ, Davis Y, English BK, *et al.* Occurrence of *Streptococcus pneumoniae* meningitis during vancomycin and cefotaxime therapy of septicemia in a patient with sickle cell disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995;4:1013-5.
29. Lister PID, Pong A, Chartrand SA, *et al.* Rationale behind high-dose amoxicillin therapy for acute otitis media due to penicillin-nonsusceptible pneumococci: support from in vitro pharmacodynamic studies. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1926-32.
30. Paris MM, Ramilo O, McCracken GH. Management of meningitis caused by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2171-5.
31. Dowell SF, Schwartz B. Resistant pneumococci: protecting patients through judicious use of antibiotics. *Am Fam Phys* 1997;55:1647-54.
32. Pelton SI. Defining resistance: breakpoints and beyond implications for pediatric respiratory infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996;25:195-9.
33. Nelson CT, Mason EO Jr, Kaplan SL. Activity of oral antibiotics in middle ear and sinus infections caused by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: implications for treatment. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:585-9.
34. Bartlett JG, Brieman RF, Mandell LA, File TM Jr. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1998;26:811-38.
35. Grimwood K, Collingon PJ, Currie BJ, *et al.* Position paper: antibiotic management of pneumococcal infections in an era of increased resistance. *J Paediatric Child Health* 1997; 33:287-95.
36. Goldstein FW. Choice of an oral b-lactam antibiotic for infections due to penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Scand J Infect Dis* 1997;29:255-7.
37. Aguilar L, Rosendo J, Balcabao P, Prieto J. Pharmacodynamic effects of amoxicillin versus cefotaxime against penicillin-susceptible and penicillin-resistant pneumococcal strains: a phase 1 study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41: 1389-91.
38. Baquero F, Negri MC. Strategies to minimize the development of antibiotic resistance. *J Chemother* 1997;9(suppl 3):29-37.
39. Dowell SF, Butler JC, Giebink GS, *et al.* and the Drug Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. Acute otitis media: management and surveillance in an era of

- pneumococcal resistance—a report from the Drug Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1-9.
40. Spangler SK, Jacobs MR, Appelbaum PC. In vitro susceptibilities of 185 penicillin-susceptible and -resistant pneumococci to WY-49605 (SUN/SY 5555), a new oral penem, compared with those of penicillin G, amoxicillin/clavulanate, cefixime, cefaclor, cefpodoxime, cefuroxime and cefdinir. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2902-4.
 41. American Academy of Pediatrics. Special medical reports: AAP establishes treatment recommendations for invasive pneumococcal infections. *Am Fam Phys* 1997; 55:2859-60.
 42. Jacobs MR. Increasing importance of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:940-43.
 43. Jacobs MR, Appelbaum PC. Antibiotic-resistant pneumococci. *Rev Med Microbiol* 1995;6:77-93.
 44. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1-10.
 45. Goldstein FW, Garau J. 30 years of penicillin-resistant *S. pneumoniae*: Myth or reality? (Commentary) *Lancet* 1997; 350:233-4.
 46. Spencer J, Gonzalez L III, Miller RP, Myers ML. Treatment of penicillin-resistant pneumococcus with penicillin: a case report. *J Fam Pract* 1997;44:499-503.
 47. Poole MID. Otitis media complications and treatment failures: implications of pneumococcal resistance. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14(suppl 4):S23-S26.

Un nuevo agente antimicrobiano se une a la batalla contra las bacterias resistentes

ROBERT C. MOELLERING JR. A NOVEL ANTIMICROBIAL AGENT JOINS THE BATTLE AGAINST RESISTANT BACTERIA. TRADUCIDO DE *ANNALS OF INTERNAL MEDICINE* 1999;120:155-7.

Últimamente, las noticias médicas han destacado un preocupante número de reportes del desarrollo inexorable de resistencia bacteriana a casi todos los agentes antimicrobianos disponibles.^{1,2} Mientras que las bacterias gramnegativas resistentes fueron un gran problema en el decenio de 1970, la década pasada ha observado un aumento de problemas con bacterias grampositivas resistentes a múltiples fármacos, incluyendo estafilococos resistentes a meticilina, neumococos resistentes a penicilina y enterococos resistentes a vancomicina.³ Los últimos son particularmente preocupantes debido a que varias cepas de enterococos resistentes a vancomicina (especialmente *Enterococcus faecium*) son resistentes a todos los antibióticos disponibles.⁴ En el pasado, la solución al problema de la resistencia bacteriana ha dependido principalmente del desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos. Sin embargo, se está demostrando con gran rapidez que este acercamiento es menos que totalmente eficaz y el número de nuevas clases de agentes antimicrobianos en desarrollo ha disminuido de manera notoria en años recientes.⁵ Los blancos bacterianos obvios para la inhibición o muerte selectivas se han descubierto ampliamente, lo que hace muy difícil encontrar nuevos agentes efectivos y no tóxicos.⁵ De hecho, no se ha desarrollado una nueva clase de agentes antimicrobianos des-

de los primeros años de la década de 1980. Los “nuevos” macrólidos y fluoroquinolonas, por ejemplo, son sólo variantes químicamente modificadas de agentes conocidos desde los decenios de 1950 y 1960, respectivamente.

El advenimiento de bacterias grampositivas resistentes no ha pasado inadvertida por las comunidades farmacéuticas, biotecnológicas y académicas. Todos estos grupos están realizando esfuerzos concertados para encontrar nuevos agentes antimicrobianos que satisfagan esta necesidad. Por un lado, esto incluye desempolvar un agente viejo, la everninomicina, la cual fue descubierta hace décadas, pero se discontinuó debido a su potencial toxicidad y a problemas con la fórmula.⁶ Actualmente, una nueva fórmula de este fármaco está en estudios fase II y III contra infecciones con bacterias grampositivas resistentes. Otro ejemplo es el haber retomado un viejo agente antimicrobiano estreptogramina, la pristinamicina, para la administración del fármaco vía parenteral y en mayores dosis que la antigua preparación oral. Dos componentes de esta estreptogramina, quinupristina y dalfopristina, se modificaron químicamente para permitir la administración intravenosa.⁷ Se han completado los estudios en fase III de quinupristina y dalfopristina y en la actualidad la pristinamicina (Synecid) está esperando apro-

bación de la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos para usarse contra infecciones causadas por *E. faecium* resistente a vancomicina (desafortunadamente carece de actividad contra *E. faecalis*), así como estafilococos y estreptococos.

La modificación clínica de agentes conocidos representa otro acercamiento. Por ejemplo, LY333328 y L786,392 son agentes nuevos modificados para atacar patógenos bacterianos grampositivos resistentes.^{8,9} LY333328 es un glucopéptido en el cual el azúcar vancosamina se ha derivado, resultando en un compuesto (ahora en estudios clínicos fase II) activo contra enterococos resistentes a glucopéptidos, así como a casi todos los patógenos grampositivos importantes. A diferencia de la mayor parte de los nuevos agentes antimicrobianos, posee actividad bactericida (no sólo bacteriostática) contra enterococos. L786,392 es un carbapenem en el cual la cadena lateral en la posición 2 se modificó para crear un compuesto con una alta afinidad a proteína 2a de unión a penicilina de estafilococos resistentes a meticilina y a proteína 5 de unión a penicilina de *E. faecium* resistente a penicilina. Como resultado, este fármaco tiene un amplio espectro de actividad contra bacterias grampositivas resistentes a múltiples fármacos. La búsqueda de compuestos con nuevas formas de acción contra bacterias grampositivas ha resultado en varios agentes antimicrobianos nuevos, incluyendo ramoplanina (actualmente en desarrollo para uso tópico), daptomicina (ahora iniciando estudios fase II y III) y las oxazolidinonas.¹⁰

¹² La ramoplanina y la daptomicina tienen mecanismos de acción únicos y son bactericidas. Desafortunadamente, la toxicidad innata limita las preparaciones actuales de ramoplanina a administración tópica. La daptomicina es un agente bactericida de membrana activa que produce toxicidad muscular relacionada con la dosis. Si puede darse en dosis suficientes para ser clínicamente efectivo sin toxicidad severa, este fármaco puede representar un importante avance. Los estudios clínicos actualmente planeados deben resolver este interrogante.

Las oxazolidinonas representan una familia única de agentes antimicrobianos. La primera oxazolidinona fue desarrollada por E.I. du Pont de Nemours and Company en los últimos años del decenio de 1970 para el control de enfermedades bacterianas y fúngicas de tomates y otras plantas.¹³ Para mediados de la década de 1980, los científicos de DuPont liberaron una serie de derivados de oxazolidinona, dos de los cuales (DuP721 y DuP105) fueron activos oral y parenteral-

mente y mostraron, *in vitro*, un efectivo espectro de actividad contra varias bacterias grampositivas, incluyendo estafilococos, estreptococos y enterococos, así como anaerobios y *Mycobacterium tuberculosis*. Éstos no se desarrollaron para uso clínico porque DuP721 mostró tener toxicidad mortal en ratas.¹³ Una mayor modificación clínica del núcleo básico de oxazolidinona por científicos en The Upjohn Company resultó en el descubrimiento de dos derivados de (S)-5-acetamidometil-2 (U-100592 y U-100766) que *in vitro* tuvieron actividad similar a la de DuP721, pero sin toxicidad animal aguda.¹² Otras sustituciones químicas (cadena lateral de tiomorfolina) han dado a esta clase de fármaco actividad aún mayor contra micobacterias.¹⁴

Se eligió linezolid (U-100766) para desarrollo clínico con base en sus propiedades farmacocinéticas superiores. Este fármaco es bacteriostático contra estafilococos y enterococos y tiene un mecanismo de acción único –inhibe la síntesis de proteína ribosomal interfiriendo con el inicio de la formación del complejo. También se une al ribosoma en el sitio cercano al punto en el cual el cloranfenicol se une. La contribución de este sitio a la actividad del fármaco no es completamente claro, pero mutantes con disminución de la afinidad ribosomal para una oxazolidinona relacionada, eperzolid, muestran disminución de la susceptibilidad a linezolid.^{15,16} No se ha observado resistencia cruzada con otros agentes antimicrobianos que inhiben la síntesis de proteína ribosomal.

El linezolid inhibe la mayor parte de los cocos grampositivos (incluyendo estafilococos resistentes a meticilina, enterococos resistentes a vancomicina y pneumococos resistentes a penicilina) en concentraciones de 4 µg/mL o menos (la concentración inhibitoria mínima de 90% es comúnmente de 1 a 2 µg/mL).¹⁷ Es ligeramente menos activa contra especies de *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* (la concentración inhibitoria mínima de 90% es de cerca de 4 a 8 µg/mL). El fármaco es bien absorbido cuando se administra por la vía oral (biodisponibilidad absoluta promedio, aproximadamente 100%) y es también disponible para administración parenteral.¹⁸ Las concentraciones séricas pico en estado estable son de alrededor de 12 y 18 µg/mL después de dosis de 375 y 625 mg, respectivamente, dadas dos veces al día. El fármaco tiene una vida media de eliminación de 5 a 7 h y es excretado por la vía renal y no renal. Por último, tiene baja unión a proteínas séricas (alrededor de 30%).¹⁹ Con base en estos datos y los resultados de estudios en fase II, los regímenes

orales o intravenosos de 400 y 600 mg cada 12 horas se usarían para infecciones leves a moderadas y severas, respectivamente. En 204 pacientes con infecciones de la piel tratados, hasta el momento, en estudios de fase II, se registró un resultado clínico favorable (curación o mejoría) en aproximadamente 96% y se observó un resultado microbiológico favorable en 92% de 70 pacientes evaluables, incluyendo 32 de 34 pacientes infectados con *Staphylococcus aureus* y 10 de 10 pacientes infectados con *Staphylococcus pyogenes*.¹⁹ También ocurrieron curación o mejoría en 98% de 81 pacientes evaluables clínicamente con neumonía adquirida en la comunidad. En un análisis de intención a tratar de todos los pacientes en este estudio, se observó un resultado favorable en aproximadamente 87%. La erradicación microbiológica se observó en 25 de 25 pacientes infectados con *Streptococcus pneumoniae*.

Con base en la estructura química y datos animales previos, dos tipos de efectos adversos parecen posibles con este agente: inhibición de la monoaminooxidasa (las primeras oxazolidinonas fueron inhibidores de la monoaminooxidasa¹³) y toxicidad de la médula ósea (causada por inhibición de la síntesis de la proteína).¹⁹ Hasta ahora, cuando los pacientes han sido tratados durante 21 días o menos, no se han observado efectos colaterales.¹⁹ Se han encontrado efectos adversos en aproximadamente 2.8% de los pacientes en general, los más frecuentes han sido diarrea, náusea y dolor de cabeza.¹⁹

Con base en estos estudios, el linezolid es un nuevo agente muy promisorio. Sin embargo, hasta la fecha ha habido poca experiencia en infecciones bacterémicas graves debidas a *S. aureus* o infecciones que amenazan la vida debidas a enterococos resistentes a vancomicina. De la misma manera, se necesitan más datos de la efectividad de linezolid contra patógenos del tracto respiratorio inferior adquiridos en la comunidad, tales como *Mycoplasma pneumoniae*, *C. pneumoniae*, especies de *Legionella* y *H. influenzae*. Los estudios en fase III actualmente en camino proporcionarán datos de estas infecciones y los resultados se esperan con gran interés. Si el linezolid prueba ser excepcionalmente efectivo para infecciones del tracto respiratorio inferior, será necesario tomar una decisión acerca de la prudencia de usarlo ampliamente (como las fluoroquinolonas) o dirigir su uso sobre todo a infecciones graves en pacientes hospitalizados.

El linezolid es una adición promisoriosa a nuestro armamentario terapéutico. Representa el primer antibiótico verdaderamente nuevo a desarrollarse para

uso clínico en casi dos décadas. De igual importancia es la posibilidad de que la modificación química continua del núcleo de oxazolidinona pueda resultar en agentes más potentes, incluyendo algo para el tratamiento de infecciones debidas a micobacterias resistentes a múltiples fármacos.

De manera general, el desarrollo del linezolid sugiere que podemos no haber agotado todas las oportunidades para encontrar agentes antimicrobianos con nuevos mecanismos de acción. Sin embargo, en el largo camino es claro que no podemos confiar en el descubrimiento de nuevos agentes antimicrobianos como el elemento principal en el control de las enfermedades bacterianas.

REFERENCIAS

1. Gold HS, Moellering RC Jr. Antimicrobial-drug resistance. *N Engl J Med* 1996;335:1445-53.
2. Davies J. Bacteria on the rampage. *Nature* 1996;383:219-20.
3. Moellering RC Jr. Problems with antimicrobial resistance in gram-positive cocci. *Clin Infect Dis* 1998;26:1177-8.
4. Moellering RC Jr. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 1998;26:1196-9.
5. Moellering RC Jr. Past, present, and future antimicrobial agents. *Am J Med* 1995;99:11S-18S.
6. Weinstein MJ, Luedemann GM, Oden EM, Wagman GH. Everminomicin, a new antibiotic complex for *Micromonospora carbonacea*. *Antimicrob Agents Chemother*. Bethesda MD: American Society of Microbiology; 1965:24-32.
7. Linden PK, Paculle AW, McDevitt D, Kramer DJ. Effect of quinupristin/dalfopristin on the outcome of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteraemia: comparison with a control cohort. *J Antimicrob Chemother* 1997;39(Suppl A):145-51.
8. Jones RN, Barrett MS, Erwin ME. In vitro activity and spectrum of LY333328, a novel glycopeptide derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:488-93.
9. Rosen H, Silver L, Hammond M. L-786,392: a releasable pharmacophore carbapenem active on MRS, VISA and VRE [Abstract]. Abstracts of the Infectious Disease Society of America. 36th Annual Meeting Denver, CO, 1998.
10. Ford CW, Hamel JC, Stapert D, Moerman JK, Hutchinson DK, Barbachyn MR, et al. Oxazolidinones: new antibacterial agents. *Trends Microbiol* 1997;5:196-200.
11. Moellering RC Jr. Antibiotic resistance: lesson for the future. *Clin Infect Dis* 1998;27(Suppl. 1):S135-40.
12. Alborn WE Jr., Allen NE, Preston DA. Daptomycin disrupts membrane potential in growing *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2282-7.
13. Brickner SJ. Oxazolidinone antibacterial agents. *Current Pharmaceutical Design* 1996;2:175-94.
14. Barbachyn MR, Hutchinson DK, Brickner SJ, Cynamon MH, Kilburn JO, Klemens SP, et al. Identification of a novel oxazolidinone (U-100480) with potent antimycobacterial activity. *J Med Chem* 1996;39:680-5.

15. Shinabarger DL, Marotti KR, Murray RW, Lin AH, Melchior EP, Swaney SM, *et al.* Mechanism of action of oxazolidinones: effects of linezolid and eperezolid of translation reactions. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2132-6.
16. Murray RW, Schaadt RD, Zurenko GE, Marotti KR. Ribosomes from an oxazolidinone-resistant mutant confer resistance to eperezolid in a *Staphylococcus aureus* cell-free transcription assay. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:947-50.
17. Zurenko GE, Yagi BH, Schaadt RD, Allison JW, Kilburn JO, Glickman SE, *et al.* In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:839-45.
18. Stalker DJ, Wajszczuk CP, Batts DH. Linezolid safety, tolerance in pharmacokinetics after intravenous dosing twice daily for 7.5 days [Abstract]. In: proceedings of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 28 September-1 October 1997, Toronto, Canada.
19. Batts DH. Linezolid clinical development program: end of Phase II results [Abstract]. Abstracts of 2nd European Congress of Chemotherapy. Hamburg, Germany, 10-13 May 1998.

COLEGIO INTERNACIONAL DE CIRUJANOS SECCIÓN MÉXICO
ACADEMIA MEXICANA DE CIRUGÍA
CAPÍTULO METROPOLITANO DE LA SOCIEDAD MEXICANA
DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA, AC
SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA,
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO, SS

invitan al curso

Alergia, inmunología y trasplantes

29 de septiembre al 1 de octubre de 1999

Sede: Auditorio de la Academia Mexicana de Cirugía, Bloque B, 2º piso,
Unidad de Congresos, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Profesor titular
Dr. Daniel Aguilar Ángeles
Profesor adjunto
Dra. María Isabel Rojo Gutiérrez

Donativo: \$200.00
Residentes: \$100.00
Valor curricular

Informes e inscripciones
Av. Veracruz 93-404, tel. y fax: 5553-0930.