Bichos resistentes a los antimicrobianos en el siglo 21.

Antibiotic-resistant bugs in the 21st Century- A clinical super-challenge.

Arias C A MD, Ph D, Murray B E MD. *N Engl J Med* 2009; 360: 439-43.

En marzo de 1942, una mujer de 33 años yace muriendo de sepsis estreptocócica en un hospital de New Haven, Connecticut y, a pesar de los mejores esfuerzos de la ciencia médica contemporánea, sus doctores no pueden erradicar la infección del torrente sanguíneo. Los facultativos consiguen una pequeña cantidad de la nueva sustancia descubierta llamada penicilina, la cual le inyectan cuidadosamente. Luego de repetidas dosis, su torrente sanguíneo es “limpiado” de estreptococos y la paciente se recupera completamente, viviendo hasta los 90 años de edad. Sesenta y seis años después de esta sorprendente recuperación un reporte describe en San Francisco, un hombre de 70 años de edad con endocarditis causada por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina (ERV). A pesar de la administración prolongada del mejor antibacteriano disponible para combatir el ERV, los médicos fueron incapaces de esterilizar la sangre del paciente quien murió bacteriémico. Hemos llegado casi a un círculo cerrado y a un punto de combate como en la era pre-antibiótica: para pacientes infectados con bacterias multi-resistentes, no hay una bala mágica.

Es difícil imaginar en estos días emprender procedimientos quirúrgicos, trasplantes, quimioterapia o cuidados de pacientes críticos o infectados con VIH sin antimicrobianos efectivos. Las bacterias son las campeonas de la evolución, y algunas se han adaptado a un punto donde plantea serios desafíos clínicos. Entre los microorganismos grampositivos, *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (SAMR) y *E. faecium* representan el mayor salto terapéutico. La evolución de SAMR ejemplifica la adaptación genética de un microorganismo a la primera clase de patógenos multi-resistentes. Antes de la introducción de la penicilina y luego meticilina, *S. aureus* rápidamente desarrolló resistencia a estos compuestos β -lactámicos, y en el 2003, más del 50% de los aislados de *S. aureus* recolectados en los hospitales de E.U.A. fueron SAMR. Este microorganismo comenzó desarrollando resistencia a glicopéptidos debido a sucesivas mutaciones que derivaron a un adelgazamiento de la pared celular del patógeno. Lo anterior se asoció a niveles bajos de resistencia a vancomicina. Esos aislados fueron designados VISA (o GISA), a vancomicina (o glicopéptidos) y son las cepas de *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina. Las cepas VISA son difíciles de detectar por los laboratorios pero su presencia es asociada a fallas terapéuticas con glicopéptidos. Por lo tanto, los puntos de corte para la susceptibilidad a vancomicina han sido cambiados; se han propuesto pruebas de tamizaje a vancomicina y ha habido mucho debate en relación a la utilidad de vancomicina en el tratamiento de infecciones graves por MRSA.

Por otro lado, han aparecido cepas de SAMR con alta resistencia a vancomicina (*S. aureus* resistente a vancomicina o VRSA). Tal resistencia se debe a la adquisición de un racimo de genes *vanA*, originalmente

descritos para *Enterococcus* sp. Afortunadamente no se han reportado más de una docena de esos aislados (muchos en Michigan), y su diseminación parece ser limitada, al menos por ahora. Las cepas SAVR, como otras cepas intra-hospitalarias como el SAMR, son a menudo resistentes a múltiples antimicrobianos incluyendo clindamicina, aminoglucósidos, cotrimoxazol, rifampicina y fluoroquinolonas.

SAMR ha emergido como una importante causa de infecciones en la comunidad, se identifica en la actualidad como causa de infecciones de piel y tejidos blandos en las salas de emergencia de E.U.A. Tales SAMR frecuentemente causan infecciones graves simulando mordeduras de araña, fascitis necrosante y neumonía, frecuentemente produce toxinas tales como leucocidina de Pantón Valentine y péptidos citotóxicos y también han adquirido genes que le han aumentado su habilidad para sobrevivir. Un solo clon, USA300, es responsable de la mayoría de las infecciones asociadas a SAMR de la comunidad en E.U.A. A pesar que tal SAMR es comúnmente susceptible a antibacterianos orales como clindamicina, fluoroquinolonas, cotrimoxazol, tetraciclinas y rifampicinas, han emergido algunas cepas multi-resistentes.

Aunque menos virulento que SAMR, *Enterococcus* ha representado permanentemente un problema terapéutico, inicialmente por su tolerancia a penicilina y vancomicina (se tornan bacteriostáticos). *Enterococcus* es la tercera causa más frecuente de endocarditis infecciosa. El efecto de la tolerancia a penicilina en los resultados terapéuticos fue observado a fines de 1940, cuando llegó a ser rutina adicionar un aminoglucósido a penicilina en el tratamiento de esta enfermedad. En aumento van niveles altos de resistencia a los aminoglucósidos y, a pesar del sinergismo y la actividad bactericida de la combinación de un agente de pared celular y un aminoglucósido, ya no es tan efectivo frente a aislados de *Enterococcus* en endocarditis.

Más preocupante es el aumento de *E. faecium* debido que la mayoría de los aislados en las UCIs de E.U.A. son resistentes a vancomicina (más de 90% ERV son *E. faecium*) y a ampicilina (casi 100% de los aislados son resistentes) y algunas cepas ya poseen resistencia a otros antimicrobianos en la actualidad. No se ha definido una terapia apropiada para la endocarditis y ningún antimicrobiano ha sido aprobado por la FDA para esta indicación. La emergencia de cepas multi-resistentes de *E. faecium* se relaciona con el predominio de un linaje genético único mundial; los miembros de este linaje han adquirido determinantes genéticos que parecen aumentar su éxito en el ambiente hospitalario y algunos han desarrollado resistencia prácticamente a todos los antibacterianos disponibles.

A pesar de la dramática disminución de la búsqueda de antimicrobianos por la industria farmacéutica, muchos compuestos han sido desarrollados o revividos para tratar

infecciones por grampositivos. Sin embargo, los agentes disponibles tienen marcadas limitaciones: ninguno ha mostrado funcionar mejor que vancomicina frente a SAMR: quinupristina-dalfopristina y linezolid tienen importantes efectos tóxicos, y ya se ha observado resistencia a cada uno de ellos (incluyendo ERV resistente a linezolid en pacientes tratados con este fármaco); daptomicina ha fallado a veces frente a SAMR y *Enterococcus*; y en relación a tigeciclina e infecciones por *Enterococcus*, los bajos niveles sanguíneos de este antibacteriano han generado preocupación acerca de su uso en bacteriemia. Entre los agentes en última etapa de desarrollo clínico las nuevas cefalosporinas (ceftobriopole, ceftaroline) no serán útiles clínicamente frente a *E. faecium* resistente a ampicilina: dalbavancina, telavancina y oritavancina tendrán importantes limitaciones para el tratamiento de microorganismos resistentes a vancomicina; y a pesar que iclaprim podría tener un rol en infecciones por SAMR, su utilidad clínica frente a *Enterococcus* no se ha demostrado.

La situación es más grave cuando se trata de infecciones nosocomiales por bacilos gramnegativos ya que no hay nuevos antimicrobianos en fase clínica de desarrollo para estos agentes multi-resistentes. Así como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* sp multiresistentes son los desafíos terapéuticos más conocidos entre los bacilos gramnegativos, la resistencia a potentes antibacterianos se ha extendido a los miembros de la familia Enterobacteriaceae, incluyendo cepas intra-hospitalarias de *Klebsiella* sp, *Escherichia coli* y *Enterobacter* sp. Igualmente preocupante es el hecho que agentes gramnegativos multi-resistentes son agentes de infección extra-hospitalaria alrededor del mundo, por ejemplo infección urinaria producida por *E. coli* resistente a cotrimoxazol, fluoroquinolonas o a ambos y que producen β -lactamasas de espectro extendido (enzimas capaces de destruir las más potentes cefalosporinas) y últimamente brotes de intoxicación alimentaria por *Salmonella* sp multi-resistente.

Hasta hace poco, carbapenems como imipenem fueron casi uniformemente activos frente a microorganismos gramnegativos resistentes; algunas cepas han desarrollado muchas formas efectivas para lidiar con los carbape-

némicos, incluyendo la producción de β -lactamasas (carbapenemasas) que demuelen a los carbapenems mediante cambios en las porinas de membrana externa (bloquean la entrada de estos antibacterianos) y bombas de eflujo. La situación es más complicada por el hecho que las barreras de permeabilidad y los mecanismos de eflujo también afectan otras clases de antimicrobianos (quinolonas, aminoglucósidos y tigeciclina). Más aún, la presencia de genes que tienen que ver con la síntesis de β -lactamasas en elementos móviles transferibles significa que estos genes pueden ser encontrados en cualquier bacteria gramnegativa y llegar a ser una gran amenaza en el futuro. El reconocimiento de carbapenemasas en bacterias gramnegativas es de gran importancia ya que deben adoptarse medidas de control estrictas para evitar epidemias hospitalarias y la diseminación de estos genes a otras especies gramnegativas. Con este cuadro pesimista, los clínicos del siglo 21 han debido volver a compuestos desarrollados décadas atrás los cuales fueron abandonados por su toxicidad, o ensayar cualquier cosa que crean que sirva, siempre y cuando sean activos. Las resucitadas polimixinas (ej. colistín con o sin rifampicinas) son a veces las únicas alternativas para algunos bacilos gramnegativos pan resistentes, particularmente *Acinetobacter* sp; sin embargo, la toxicidad (principalmente renal) es aún un problema junto con el aumento de reportes de resistencia a estos compuestos. Es más difícil que nunca erradicar infecciones causadas por estos “super bichos” resistentes a los antimicrobianos y el problema es exacerbado por un árido panorama para nuevos antimicrobianos con actividad bactericida frente a bacterias gramnegativas y *Enterococcus*. Un esfuerzo concertado entre los investigadores académicos y sus instituciones, industria, y gobierno será crucial si queremos mantener la mano arriba en esta batalla contra las bacterias, una pelea con consecuencias globales.

Maggie Vecchiola G.

*Complejo Hospitalario San José, Santiago, Chile
Comité de Microbiología Clínica
Sociedad Chilena de Infectología*