

Vancomicina en combinación con otros antimicrobianos en el tratamiento de infecciones graves por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente

Division of Infectious Disease and Geographic Medicine, Stanford University School of Medicine, and Division of Infectious Disease, Santa Clara Valley Medical Center, San José, California. Clin Infect Dis 2009;49:1072-10.

La vancomicina frecuentemente es combinada con otros antimicrobianos debido a su deficiencia en el tratamiento de infecciones graves por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MRSA). Estas deficiencias están relacionadas con pobre penetración a la célula y tejidos, escasa actividad sobre microorganismos presentes en los "biofilms" (agentes que se desarrollan en la pared de prótesis), efecto bactericida lento, poca interferencia con la producción de toxinas y pobre actividad contra algunos *Staphylococcus aureus* (SA).

Bases teóricas para la terapia combinada

Estos son los puntos más importantes:

- Ampliar la cobertura a *S. aureus* vancomicina intermedio (VISA) y VISA heterogéneos y mejorar la actividad contra agentes bacterianos con concentración inhibitoria mínima (MIC) próxima a punto de quiebre.
- Disminuir la emergencia de agentes con reducida sensibilidad.
- Sinergia bactericida
- Proveer mayor actividad sobre microorganismos en fase estacionaria o aquellos que crecen en "biofilms".

- Mejorar la penetración a las células y tejidos donde la vancomicina no se concentra adecuadamente.
- Inhibir la producción de toxinas.

Las razones teóricas son:

Ampliación del espectro antiestafilocócico. La vancomicina se emplea ante sospecha de bacteremia para proveer actividad bactericida contra SA, tanto meticilino susceptibles como no susceptibles. La evidencia indica que la monoterapia con el glicopéptido es inferior a la terapia con beta-lactámicos en el tratamiento de la endocarditis o bacteremia por SA meticilina sensible (MSSA). Esta observación sugiere la posibilidad que la combinación inicial (empírica) de vancomicina a una cefalosporina o preferentemente a una penicilina semi-sintética es superior en el tratamiento de septicemia, seguido de la suspensión del glicopéptido o el beta-lactámico cuando se disponga de la susceptibilidad bacteriana.

Mejorar la actividad antibacteriana. La vancomicina esta sujeta al efecto inóculo y es pobremente activa contra microorganismos en fase de crecimiento intermedio y aquellos que crecen en

* Compiladores: Drs.: Ricardo Arteaga Bonilla, Ricardo Arteaga Michel

“biofilms”, lo que determina débil actividad y falla terapéutica, haciendo necesaria la coadministración de otro antimicrobiano.

Prevenir la emergencia de cepas con reducida susceptibilidad a vancomicina. La exposición prolongada a glicopéptidos da lugar a la emergencia de bacterias con reducida susceptibilidad. La adición de un segundo antimicrobiano bactericida disminuye el desarrollo de cepas mutantes de reducida sensibilidad a vancomicina.

Mejorar la penetración intracelular y tejidos. La vancomicina penetra pobremente a pulmones, hueso, tejido subcutáneo y líquido cerebroespinal, así mismo, la actividad intracelular es limitada, por tales razones la coadministración con drogas con mayores índices de penetración, como rifampicina, puede potencialmente salvar estas deficiencias.

Reducir la producción de toxinas. Las toxinas estafilocócicas tienden a incrementarse con el uso de beta-lactámicos y disminuyen con clindamicina y linezolid, mientras que la vancomicina no tiene ningún efecto. Esta observación hace necesaria la asociación con inhibidores de toxinas en el tratamiento de infecciones seleccionadas.

Bases empíricas para terapias combinadas en infecciones por *S. aureus*

Vancomicina y rifampicina. La rifampicina cuenta con un número de características potencialmente efectivas cuando se combina con vancomicina, incluyendo su efecto bactericida y habilidad para penetrar a la célula y una variedad de compartimientos y tejidos como hueso y líquido cerebroespinal. La rifampicina mejora el rendimiento de la vancomicina en *S. aureus* ligados a “biofilms” o aquellos ingeridos por leucocitos polimorfonucleares; también se ha observado que las concentraciones sub-inhedoras de este fármaco merman la producción de la toxina PVL (Phanton – Valentine – Leucocidine), sin embargo, no obstante los alcances benéficos teóricos de la rifampicina, los resultados empíricos

obtenidos en laboratorio son contradictorios y a la fecha no existen pruebas clínicas que soporten la coadministración con vancomicina.

Vancomicina y gentamicina. Un gran número de estudios han demostrado la sinergia *in vitro* entre gentamicina y vancomicina contra muchas cepas de MRSA, aunque este fenómeno no fue esclarecido con ninguna de las cepas VISA 3 en un modelo farmacodinámico. En el tratamiento de la endocarditis vegetante se evidenció que la adición de 5 mg/kg/dosis de gentamicina mejora el efecto bactericida de la vancomicina frente a MRSA, lográndose erradicar al agente (99.9%) 32 horas después de su administración. No obstante lo expuesto, el artículo destaca que a la fecha no existe ningún estudio aleatorizado comparando la eficacia entre vancomicina sola y vancomicina – aminoglucósido en pacientes con infecciones serias por MRSA. Por otro lado se hace mención que la asociación antibiótica se ha asociado con toxicidad potencial, de tal manera que es difícil justificar su uso.

Vancomicina, rifampicina y gentamicina. Las guías actuales recomiendan la asociación de estos tres fármacos en el tratamiento de la endocarditis por prótesis valvular (EPV) debido a MRSA, haciendo hincapié que el aminoglucósido debe emplearse sólo dos semanas. En contraste, la guía no recomienda la asociación rifampicina – vancomicina en la endocarditis por válvula nativa provocada por el mismo agente. El artículo enfatiza que la recomendación es una extrapolación del tratamiento de EPV debido a *S. epidermidis*.

Vancomicina y un beta-lactámico. Si bien esta combinación no es empleada como esquema definitivo, la vancomicina frecuentemente es administrada junto con drogas antiestafilocócicas beta-lactámicas, sobre todo en la fase inicial, cuando se desconoce la susceptibilidad del patógeno infectante a meticilina. La interacción de los dos antimicrobianos ha sido identificada *in vitro*; cefepime y vancomicina son sinérgicos tanto contra MRSA y MSSA, en tanto que cefazolina, cefpirome e imipenem solo actúan

contra MRSA. Los carbapenémicos (doripenem, panipenem, meropenem e imipenem) son sinérgicos con vancomicina contra 92% de 27 cepas de MRSA. Ceftobiprole, una cefalosporina activa con MRSA, es sinérgica con el glicopéptido incluso en cepas MRSA vancomicina resistente. En un estudio *in vivo*, la adición de nafcilina a vancomicina fue significativamente más favorable que solo el glicopéptido en el tratamiento de endocarditis experimental, debido a cepas resistentes de SA vancomicina resistente portador del complejo *vanA*.

En virtud a lo mencionado, los estudios sugieren que la adición de un beta-lactámico a vancomicina podría ser beneficiosa, sobre todo antes de conocer la susceptibilidad a meticilina. Sin embargo, en ausencia de más estudios clínicos la combinación no puede ser recomendada contundentemente.

Vancomicina junto a clindamicina, linezolid o quinupristina-dalfopristina (QD). La adición de concentraciones subinhibitorias de clindamicina y linezolid disminuye la producción de toxinas generadas por *S. aureus*, lo cual hace importante la combinación con vancomicina. Un fenómeno interesante fue observado por un investigador al asociar linezolid y vancomicina, resulta que el primero

podría disminuir la potencia de acción bactericida (contra MRSA) del segundo en 100 a 1.000 veces.

La interacción de QD es variable y puede ser antagonista o sinérgica. La QD disminuye la acción bactericida de vancomicina contra *S. aureus* resistentes al grupo macrólido – lincosamida – estreptogramina B (MLS_B), sin embargo existen estudios en modelos de laboratorio que sugieren sinergia, no obstante la presencia o ausencia del grupo MLS_B.

Antibióticos misceláneos, biológicos y agentes físicos. Como se ha demostrado en estudio *in vitro*, las fluoroquinolonas de última generación (levofloxacina, moxifloxacina) son sinérgicas con vancomicina. La actividad bactericida del glicopéptido contra MRSA y VISA podría verse afectada por la adición de tigeciclina, en contraste la adición de la glicilglicina mejora su actividad contra SA in “biofilms”; otros antimicrobianos que actúan en ese escenario son claritromicina y ácido fusídico. Otro aspecto interesante es el referente a la asociación con trimetoprima – sulfametoxazol, sobre todo frente a SA ingeridos por leucocitos polimorfonucleares.

La combinación con factor estimulante de granulocitos u otros agentes biológicos constituye un campo de investigación interesante y promisorio.

Diagnóstico y tratamiento de la faringitis estreptocócica

Choby BA. Am Fam Physic 2009;79:383-390.

El *Streptococcus* beta-hemolítico Grupo A (SBHGA) es responsable del 15 a 30% de las faringitis en niños y 5 a 20% en adultos. Se trata de un padecimiento altamente prevalente en el planeta y solo en USA 11 millones de pacientes consultan anualmente. Aproximadamente uno de cuatro niños con dolor de garganta presentan faringitis confirmada serológicamente. La infección es transmitida por secreciones respiratorias y el período de incubación es de 24 a 72 horas.

Diagnóstico de faringitis estreptocócica

Diagnóstico clínico

Debido a que los síntomas y signos son compartidos con otros padecimientos, el diagnóstico debe basarse en resultados de laboratorio, ya que ningún elemento clínico en la historia o examen físico confirma o excluye el diagnóstico de faringitis estreptocócica. El dolor de garganta, fiebre de inicio sú-