

## Vancomicina. Un Vencedor Vencido.

Amaury Núñez Betancourt M.D.,<sup>1</sup> Cándido M. Morales Rodríguez M.D.,<sup>2</sup>  
María E. Rivera Martínez M.D.,<sup>3</sup> Ángel L. González González M.D.,<sup>4</sup>

### RESUMEN

Se realiza una revisión bibliográfica con el objetivo de conocer el estado actual del uso de la vancomicina, así como conocer la situación de este fármaco en lo relacionado con la resistencia que se ha venido suscitando en las últimas dos décadas, principales bacterias relacionadas con esta resistencia, y posibles medidas a tomar para intentar detener esta resistencia en nuestros hospitales, intentando pautar las indicaciones correctas, para evitar la diseminación de la resistencia de las bacterias a la vancomicina en nuestro medio que en algunas ocasiones supera el 50% de las cepas de los organismos reportados como sensibles.

**PALABRAS CLAVE:** Vancomicina. Antibióticos. Resistencia microbiana.

<sup>1</sup>Especialista en Medicina General Integral. Diplomado en Cuidados Intensivos del adulto, Residente de segundo año en Medicina Intensiva y Emergencia; <sup>2</sup>Médico Internista Intensivista, Profesor Asistente; <sup>3</sup>Especialista en Obstetricia y Ginecología, Verticalizada en Cuidados Intensivos del Adulto; <sup>4</sup>Especialista Cirugía, Profesor asistente de Cirugía, Verticalizado en Cuidados Intensivos del Adulto. Sala de Cuidados Intensivos Hospital Abel Santamaría Cuadrado — Pinar del Río. Correspondencia: Dra. Amaury Núñez Betancourt. Hospital Abel Santamaría Cuadrado. Sala de Cuidados Intensivos Polivalentes. Calle Antonio Rubio 226 apto 2 alto. Esq. Avellaneda. Pinar del Río. Cuba

MEDICRIT 2006; 3(6):136-138  
NLM ID: 101253595

Incluida en el Catálogo de National Library of Medicine, USA.

Indexada en la Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal REDALYC, IMBIO-MED y en PERIÓDICA, Base de datos de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Para comentarios sobre este artículo, favor dirigirse a:  
ediciones@medicrit.com

MEDICRIT © 2006.  
DERECHOS RESERVADOS.

EN 1955, CIENTÍFICOS EN ELI LILLY AND COMPANY, DESCUBRIERON un nuevo actinomiceto, *Streptomyces orientalis* (actualmente *Amycolatopsis orientalis*), que se aisló en muestras de suelo de Indonesia y la India, este compuesto fue llamado Vancomicina, derivado de la palabra “Vaquish” (vencedor). La aprobación de la Federación de Drogas y Alimentos (FDA) se obtuvo en 1958.<sup>1</sup> La vancomicina se desarrolló como un antimicrobiano activo frente a grampositivos y, sobre todo, frente a los estafilococos productores de β-lactamasa, pero el desarrollo de los nuevos antibióticos con menos efectos indeseables limitó su uso a los casos de alergia a los β-lactámicos. La aparición, en los años 80, de las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina y el aumento en el número de pacientes susceptibles de presentar infecciones por microorganismos Gram positivos, favoreció de nuevo el uso de la vancomicina, en estos momentos con menor desarrollo de reacciones alérgicas, toxicidad ótica y renal.<sup>2-4</sup>

No es hasta 1986, treinta años después de la introducción clínica de la vancomicina, cuando se aíslan las primeras cepas de *Enterococcus* resistentes a los glucopéptidos<sup>5</sup> y desde esta fecha el número de resistencias reportadas han ido en aumento tanto en bacterias como en países, llegando a representar un problema hospitalario para algunos de ellos, principalmente en Europa y los Estados Unidos. En el caso de las cepas de *Staphylococcus aureus* la resistencia fue reportada por primera vez en 1996 en el Japón<sup>6</sup> y se ha venido incrementando al igual que para los *Enterococcus*. Los posibles factores asociados a la aparición de resistencia a vancomicina son el uso de antibióticos en veterinaria y la adición de los mismos a los piensos animales como promotores de crecimiento y el aumento significativo en el uso de la vancomicina a causa de una mayor incidencia de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) en la mayoría de los hospitales.

En la actualidad, el tipo de resistencia de la vancomicina en *Enterococcus* se asocia a tres fenotipos bien definidos: VanA, VanB y VanC, atendiendo al grado de resistencia, inducción y transferencia de resistencia. El fenotipo Van A confiere elevada resistencia a vancomicina y teicoplanina. La resistencia es inducible

y puede localizarse en plásmidos y ser transferible, *in vitro*, a otros Gram positivos como estreptococos del grupo *viridans* y *S. aureus*, implicando ello un riesgo de diseminación de este tipo de resistencia. Recientemente se ha descrito, en Estados Unidos, un paciente afectado de bacteriemia por SARM originada en un catéter, cuyo microorganismo era resistente a vancomicina y teicoplanina (concentración inhibitoria mínima [CIM] >128 mg/l). El paciente tenía una úlcera crónica infectada por SARM y *E. faecalis* el cual era resistente a la vancomicina (gen vanA); posteriormente se confirmó que el SARM aislado contenía el gen vanA de resistencia de enterococo, lo cual sugiere una transferencia del mecanismo de resistencia entre ambos microorganismos.<sup>5-12</sup>

El fenotipo VanB confiere moderada resistencia a vancomicina (CIM, 32-64 mg/l), pero permanece la sensibilidad a teicoplanina. La resistencia es inducible, mediada por cromosomas y en algunas cepas puede ser transmitida por conjugación.

El fenotipo VanC, descrito fundamentalmente en *E. gallinarum* y en otras especies, presenta unos niveles bajos de resistencia a vancomicina (CIM, 8-32 mg/l) pero mantiene la sensibilidad a teicoplanina. El gen vanC es cromosómico, constitutivo y no transmisible. Se han descrito otros fenotipos de resistencia (VanD, VanE, VanG) caracterizados por conferir bajos niveles de resistencia a vancomicina y sensibilidad a la teicoplanina. Recientemente se ha caracterizado un nuevo gen de resistencia constitutiva, denominado vanD4, distinto a los anteriormente descritos vanD1 y vanD33. En el caso de *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina (CIM, 8-16 mg/l), reportado en Japón inicialmente se denominaron VISA (Vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus*). Posteriormente este fenómeno se extendió a otros países y además disminuyendo la sensibilidad a otros glicopéptidos como la teicoplanina por lo que se introdujo el término GYSA (Glycopeptide intermediate *S. aureus*). El mecanismo de resistencia es mal conocido y no está relacionada con el gen vanA de los enterococos, en estas cepas resistentes se produce una alteración en la estructura del peptidoglucano que determina un secuestro de glucopéptido, impidiendo su unión sobre

restos de D-alanina-D-alanina, diana de este tipo de antimicrobianos.<sup>10-15</sup>

**Tabla 1. Usos Inapropiados de la Vancomicina**

1. Profilaxis quirúrgica sistemática.
2. Terapia empírica de la neutropenia febril, excepto si hay sospecha de infección por Gram positivos (ej, exudado purulento en el punto de inserción del catéter). En el paciente neutropénico febril, diversos estudios aleatorizados han demostrado que no desciende la morbilidad ni la mortalidad cuando se administra vancomicina como terapia inicial.
3. Tratamiento de un solo hemocultivo positivo a estafilococo coagulasa negativo.
4. Tratamiento empírico continuado de una supuesta infección sin evidencia de cultivos positivos.
5. Profilaxis de la infección o colonización de catéteres intravasculares.
6. Descontaminación intestinal selectiva.
7. Erradicación de la colonización por SARM.
8. Tratamiento inicial de la colitis por *C. difficile*.
9. Profilaxis rutinaria de los recién nacidos de bajo peso.
10. Profilaxis rutinaria de los pacientes en diálisis.
11. Elección terapéutica por comodidad (1 dosis cada 3-7 días) en el paciente con insuficiencia renal terminal con infección por Gram positivos.
12. Aplicación o irrigación tópica.

**Tabla 2. Uso Apropiado de la Vancomicina por el Center for Disease Control (CDC).**

1. Para el tratamiento de infecciones severas causadas por Gram positivos resistentes a β-lactámicos..
2. Para el tratamiento de infecciones por Gram positivos en pacientes que tienen alergias severas a β-lactámicos.: angioedema, shock anafiláctico, espasmo laríngeo o broncoespasmo.
3. En el tratamiento de la diarrea asociada a antibióticos, cuando fracasa el tratamiento con metronidazol al 4º o 5º día.
4. En profilaxis antibiótica en cirugía cuando existen antecedentes de alergia severa a β-lactámicos.
5. En profilaxis antibiótica en la instalación de marcapasos definitivo cuando existe una hospitalización prolongada antes del procedimiento (>7 días).
6. En profilaxis quirúrgica en implantes de prótesis en hospitales con alta endemia de SARM o *S. Coagulasa* negativos meticillin resistente.

## CONCLUSIONES

En los últimos años ha existido un aumento considerable del uso de la vancomicina, medicamento que cuando se descubrió se le denominó “vencedor” ya que era capaz de neutralizar el crecimiento bacteriano de todas las cepas bacterianas sensibles al fármaco. Así mis-

mo como ha crecido su uso, ha aumentado la resistencia, muchas veces dado por el uso inapropiado, entre otras causas, pero esta es la que más nos atañe en nuestra labor diaria, por lo cual se aboga por el estricto cumplimiento de las pautas para el uso y no el abuso en la utilización de este medicamento que todavía pudiera continuar siendo en nuestro medio un vencedor.

## REFERENCIAS

1. Levine JF. Actualización Sobre Antibióticos, Vancomicina: Un Repaso. Clin Med Nort Am 1988; 1201-11.
2. Leclerc R, Derlot E, Duva IJ, Courvalin P. Plasmid Mediated Resistance to Vancomycin and Teicoplanin in Enterococcus faecium. N Engl J Med 1988; 319:157-61.
3. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin Resistant Enterococci. Clin Microbiol Rev 2000; 13:686-707.
4. Chavers LS, Moser SA, Benjamin WH, et al. Vancomycin Resistant Enterococci: 15 Years and Counting. J Hosp Infect 2003; 53:159-71.
5. Klare I, Konstabel C, Badstubner D, et al. Occurrence and Spread of Antibiotic Resistances in Enterococcus faecium. Int J Food Microbiol 2003; 88:269-90.
6. Bartley J. First case of VRSA Identified in Michigan. Infect Control Hosp Epidemiol 2002; 23:480 .
7. Public Health Dispatch: Vancomycin-Resistant S. aureus-Pennsylvania 2002. MMWR 2002; 51:902.
8. Centers for Disease Control and Prevention. S. aureus Resistant to Vancomycin - United States, 2002. MMWR 2002; 51: 565-7.
9. Smith RD, Coast J. Antimicrobial Resistance: A Global Response. Bull World Health Organ. 2002; 80:126-32.
10. Chang S, Sievert DM, Hageman JC, et al. Infection with Vancomycin Resistant Staphylococcus aureus Containing the van A Resistance Gene. N Engl J Med 2003; 348:1342-7.
11. Kawamoto H, Inagawa T, Ikawa F, et al. Intrathecal Administration of Vancomycin for Staphylococcal Meningitis in a Patient with Blunt Head Injury: Case Report. J Trauma 2002; 53:1010-1012.
12. Byl B, Jacobs F, Wallemacq P, et al. Vancomycin Penetration of Uninfected Pleural Fluid Exudate after Continuous or Intermittent Infusion. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:2015-2017.
13. Smith TL. Emergence of Vancomycin Resistance in Staphylococcus aureus, N Engl J Med 1999; 340:493-501.
14. Fridkin SK. Vancomycin-Intermediate and Resistant Staphylococcus aureus: What the Infectious Disease Specialist Needs to Know. Clin Infect Dis 2001; 32:108-15.
15. Centers for Diseases Control and Prevention. Recommendations for Preventing the Spread of Vancomycin Resistance. MMWR 1994; 44:12-16.

Medicrit © 2006, Derechos Reservados.