

Estreptograminas: un modelo interesante para hacerle frente a la resistencia bacteriana

Raúl Garza-Velasco¹, E. Gabriela Vilchis-Gaona¹, Luciano Hernández-Gómez¹, Luis Manuel Perea-Mejía²

¹ = Facultad de Química, UNAM

² = Facultad de Medicina, UNAM

ABSTRACT

One of the major problems in public health consists in the antibiotic multi-resistance among the common etiological agents of infectious diseases. For example, the hospital strains of *Staphylococcus aureus* named MRSA or ORSA (methicillin-resistance or oxacillin-resistance *S. aureus*) provoke a lot of nosocomial infections and the only drug able to control those infections is vancomycin. Unfortunately, it has begun to appear some reports about MRSA strains with reduced susceptibility to this antibiotic.

In this sense it is necessary to adopt new strategies in order to neutralize the dangerous advance of multidrug-resistance phase and one of the suggested models includes the using of antibiotic combinations. Streptogramins are integrated by two components that interact synergistically. They have just recently been used to treat some infections caused by vancomycin-resistance microorganisms.

The present work deals the major themes associated with streptogramins, including their mechanisms of action and clinical applications.

KEYWORDS: Antibiotic resistance, streptogramins, synergistic action, treatment of nosocomial infections.

RESUMEN

Uno de los actuales problemas de salud pública consiste en la gran propagación de la multi-resistencia entre los principales agentes causales de enfermedades infecciosas. Por ejemplo, diversas cepas intrahospitalarias de *Staphylococcus aureus*, conocidas como MRSA u ORSA (*methicillin-resistance or oxacillin-resistance S. aureus*) sólo pueden ser combatidas con vancomicina. Desafortunadamente, ya han empezado a aparecer reportes sobre la reducción en la susceptibilidad de diversas cepas MRSA hacia este antibiótico, lo que determina que el panorama nosocomial podrá oscurecerse aún más si no se adoptan las medidas estratégicas que han venido señalándose desde hace algún tiempo.

En este sentido, las estreptograminas representan un modelo para tomarse en cuenta, ya que se constituyen por dos componentes antimicrobianos que actúan de manera sinérgica. Hace algunos lustros sólo se utilizaban en agricultura y fue hasta que se concretaron algunas modificaciones a los compuestos originales cuando se les empezó a emplear en humanos.

El presente trabajo describe los principales aspectos de las estreptograminas, incluidos su mecanismo de acción y sus más relevantes aplicaciones clínicas.

PALABRAS CLAVE: Resistencia a antibióticos, estreptograminas, acción sinérgica, tratamiento de infecciones intrahospitalarias.

Estreptograminas: un modelo interesante para hacerle frente a la resistencia bacteriana

Raúl Garza-Velasco¹, E. Gabriela Vilchis-Gaona¹, Luciano Hernández-Gómez¹, Luis Manuel Perea-Mejía²

¹ = Facultad de Química, UNAM

² = Facultad de Medicina, UNAM

INTRODUCCIÓN

Sin lugar a dudas, uno de los principales problemas que se ha empezado a enfrentar en el ámbito de la salud humana consiste en la creciente y cada vez más preocupante cantidad de enfermedades bacterianas ocasionadas por cepas resistentes a diversos antimicrobianos, lo cual se traduce en lapsos más prolongados de improductividad, en el peligroso agravamiento de las patologías y en mayores índices de contagio y mortalidad (1).

Hoy en día, la situación ya es grave; por ejemplo, la propia vancomicina, considerada durante los últimos lustros como la única alternativa para tratar ciertas infecciones intrahospitalarias debidas a estafilococos o enterococos multirresistentes, ha dejado de funcionar en contra de varias clonas, las cuales han adquirido la capacidad para neutralizar el efecto antibacteriano del glucopéptido en cuestión (2, 3). En tal sentido, es oportuno recordar que los dos microorganismos antes mencionados destacan actualmente entre los agentes etiológicos más frecuentes de infecciones nosocomiales¹.

¹ Durante las pasadas décadas de los 50s y 60s, los cocos Gram positivos representaban las bacterias más comunes dentro de los hospitales; a partir de los 70s, las Gram negativas (principalmente las enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*) vinieron manifestándose como las de mayor incidencia y, en los años más recientes, ha resurgido el predominio de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*.

Cabe señalar que diversos especialistas internacionales han acuñado el término “Regreso a la Era Pre-antibiótica”, tanto para subrayar el progresivo peligro que enfrenta la salud pública debido al fenómeno de multirresistencia, como para tratar de impulsar el establecimiento de medidas que logren detener esta progresiva amenaza: pocas circunstancias resultarían tan lamentables como la de enfrentar numerosos decesos asociados a padecimientos que se habían venido superando fácilmente mediante la administración de antimicrobianos (1).

Evidentemente, la apremiante situación sobre este particular hace muy necesario que las investigaciones tendientes a descubrir y/o sintetizar nuevos antibióticos reditúen frutos con mayor frecuencia; sin embargo, también resulta indispensable que se encuentren mecanismos para regular el uso apropiado de este tipo de fármacos, dado que cualquier fórmula que se llegara a desarrollar alcanzaría la obsolescencia en un corto plazo si se le utilizara indiscriminadamente.

A este respecto, las estreptograminas constituyen un modelo interesante, relativamente nuevo, para establecer la terapéutica eficaz de diversas afecciones bacterianas; la dualidad de su composición antibacteriana representa un gran obstáculo para la sobrevivencia de las clonas patógenas que, previamente o durante el tratamiento del paciente, llegan a adquirir resistencia hacia uno de ambos componentes activos del fármaco (4, 5).

El presente trabajo describe los principales aspectos de las estreptograminas, destacando su constitución química, mecanismo de acción y sus más relevantes aplicaciones clínicas.

I. PRINCIPALES MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS

De acuerdo con sus respectivos mecanismos de acción, los antibióticos se pueden dividir de la siguiente manera:

Antibióticos que inhiben la síntesis de la pared celular. Si bien las paredes celulares de los distintos géneros bacterianos pueden diferir en diversos aspectos, todas presentan cadenas cruzadas de peptidoglicano. Este último consiste en columnas compuestas por unidades alternadas de *N*-acetilglucosamina (NAG) y ácido *N*-acetilmurámico (NAMA), unidas transversalmente entre sí, ya sea mediante un enlace directo, como en el caso D-alanil-ácido mesodiaminopimérico, por la presencia de un solo aminoácido adicional – frecuentemente un residuo de glicina–, por medio de una cadena peptídica adicional compuesta de glicina y otros aminoácidos neutros, gracias a uno o varios péptidos con secuencia similar a los unidos directamente al peptidoglicano, o bien, por un residuo diaminoácido tal como la D-ornitina o la D-lisina (6).

Generalmente, los antibióticos que afectan la síntesis de la pared celular bloquean sitios de unión para las enzimas bacterianas participantes, inhiben directamente a estas últimas, o bien, impiden el transporte y/o la reactividad de las moléculas precursoras. En tal contexto, figuran los glucopéptidos y los β -lactámicos: los primeros se unen a las unidades acil-D-alanil-D-alanina del peptidoglicano, impidiendo la adición de nuevos bloques a la pared celular en formación, e inclusive, obstaculizan la transglucosilación y transpeptidación, los dos pasos finales de la síntesis del mencionado peptidoglicano. Los principales

antimicrobianos glucopéptidos son la vancomicina, teicoplanina, daptomicina y ramoplanina (6).

Por su parte, las penicilinas y otros antibióticos β -lactámicos se fijan a las moléculas denominadas PFPs (proteínas fijadoras de penicilinas), enzimas bacterianas esenciales para la síntesis del peptidoglicano; ello provoca la inhibición de la reacción de transpeptidación, necesaria para generar los enlaces cruzados de cadenas peptídicas que confieren rigidez a la pared celular. Adicionalmente, se ha observado que dichos antibióticos estimulan a ciertas enzimas bacterianas endógenas que degradan al peptidoglicano, lo que contribuye a su poder bactericida (1, 6).

Antibióticos que inhiben la función de la membrana celular. Los agentes antimicrobianos que actúan a este nivel no se consideran de uso generalizado, ya que la membrana celular también es un constituyente fundamental de las células eucariontes. En esta categoría destacan las polimixinas, imidazoles y polienos: las polimixinas representan una familia integrada por cinco compuestos (polimixinas A, B, C, D y E), el más destacado de los cuales es la polimixina E, también conocida como colistina. Todos ellos corresponden a polipéptidos arreglados de manera cíclica (con una larga cola hidrofóbica), los cuales actúan como detergentes catiónicos: se unen a la membrana celular de la bacteria y provocan la fuga de contenido citoplasmático esencial. Su escasa o nula selectividad se refleja en su elevada toxicidad, por lo que prácticamente han caído en desuso para terapias sistémicas y sólo se les continúa empleando en algunas formulaciones de aplicación tópica (1).

Por otro lado, los antibióticos del complejo tirotricina (gramicidina y tirocidina) son decapeptidos cíclicos (imidazoles) que se unen a la membrana celular y forman canales que permiten el flujo incontrolado de iones potasio (K^+); aunque ello logra efectos bactericidas, también explica sus elevados índices de toxicidad en humanos. Finalmente, la monensina, el ejemplo más destacado entre los polienos, corresponde a un poliéter coccidiostático que también promueve la fuga de iones K^+ ; por ende, se trata de otro producto tóxico.

Antibióticos que inhiben síntesis proteica. Dado que el mecanismo de síntesis de proteínas en bacterias es sólo análogo al que ocurre en las células de mamíferos, existe un cierto campo de toxicidad selectiva que permite el uso terapéutico de los agentes antimicrobianos que actúan a este nivel. Dicha diferencia reside principalmente en que las estructuras ribosomales bacterianas exhiben un coeficiente de sedimentación de 70S y se disocian en subunidades 50S y 30S, en tanto que los ribosomas de mamíferos muestran un coeficiente de sedimentación de 80S y presentan subunidades 60S y 40S (7).

Evidentemente, la selectividad de los antibióticos que inhiben síntesis proteica no es total; de hecho, algunos de ellos pueden afectar las mitocondrias de las células eucariontes, lo que significa que la mencionada selectividad sólo radica en las diferencias estructurales de los “blancos” ribosomales y en la afinidad de los antimicrobianos hacia tales regiones (4, 7, 8).

Dentro de los antibióticos cuya selectividad (en cuanto a síntesis proteica) resulta suficiente para considerarles útiles en la terapéutica humana, destacan los

aminoglucósidos, el cloranfenicol, las tetraciclinas, los macrólidos y las estreptograminas. Los aminoglucósidos son potentes agentes bactericidas de amplio espectro, que deben administrarse por vía parenteral, debido a su pobre absorción cuando se aplican oralmente; se unen a una proteína constitutiva de la subunidad 30S del ribosoma bacteriano, provocando fallas en la lectura de algunos codones del mRNA; ello conduce a la producción de proteínas defectuosas inútiles. Algunas evidencias sugieren que estos antibióticos también son capaces de inhibir la translocación proteica, lo que provoca la acumulación de polipéptidos disfuncionales (7, 8).

El cloranfenicol inhibe la acción de la peptidil-transferasa en los ribosomas 70S, lo que impide la formación de enlaces peptídicos; las tetraciclinas muestran el espectro más amplio que se conoce entre los agentes antimicrobianos: se concentran en el interior de las bacterias susceptibles –ingresando por medio de un proceso de transporte activo– e interactúan con la subunidad ribosomal 30S interfiriendo la unión del aminoacil tRNA al sitio A del ribosoma, lo que impide la elongación de la proteína en formación (1).

Los macrólidos tales como la eritromicina originan que la cadena peptídica en crecimiento se disocie del ribosoma durante el paso de translocación, lo que evita que aquella alcance su completa formación. Finalmente, las estreptograminas adelgazan el canal a través del cual el péptido naciente es liberado desde el ribosoma (5, 9, 10).

Antibióticos que inhiben la síntesis de los ácidos nucleicos. En este grupo de fármacos destacan las sulfonamidas, las quinolonas, los imidazoles y las rifamicinas. Las sulfonamidas bloquean una etapa temprana en la síntesis del folato, que consiste en la

condensación del ácido p-aminobenzoico (PABA) con la dihidropteridina, para formar ácido dihidropteroico; el impedimento ocurre merced a que el antibiótico es estructuralmente similar al PABA e inhibe competitivamente a la enzima que lleva a cabo el primer paso de la vía de síntesis del folato; dicha intromisión conduce a la falla en la síntesis de nucleótidos purínicos y de timidina (1, 8).

Las quinolonas actúan impidiendo la replicación del DNA bacteriano, uniéndose a la subunidad α de la DNA girasa, enzima encargada de desenredar la hélice de DNA para su replicación y transcripción; los imidazoles, en su forma reducida, inducen la ruptura de cadena en el DNA bacteriano y, por último, las rifamicinas interfieren la formación del mRNA, uniéndose a la subunidad α de la RNA polimerasa dependiente de DNA (8, 11).

II. MECANISMOS ASOCIADOS A RESISTENCIA BACTERIANA

Tal como se ha logrado comprobar, un agente bacteriano puede adquirir resistencia a los antibióticos, ya sea experimentando mutaciones puntuales en su DNA cromosómico pero, sobre todo, mediante conjugación (recibiendo plásmidos o transposones de resistencia) o adquiriendo otros elementos génicos transmisibles². En el primer caso, cuando una mutación confiere resistencia al antibiótico que se está administrando al enfermo, sólo las células mutantes sobreviven y proliferan, reanudando y extendiendo el proceso patológico; en cuanto a las cepas resistentes que han recibido plásmidos, transposones u otros genes previamente, éstas tampoco desaparecen en presencia

² Otros procesos menos frecuentes de recombinación genética son los de transducción y transformación.

del fármaco, pero su población continúa incrementándose sin interrupción alguna (12, 13). De cualquier manera, el agente bacteriano sobrevive merced a su capacidad para inactivar a el(los) antibiótico(s) correspondiente(s), con base en uno o más de los siguientes procesos:

Expulsión del antibiótico. Esta estrategia resulta particularmente eficaz en contra de antibióticos que requieren ingresar a la célula bacteriana para ejercer su acción bacteriostática o bactericida; tal es el caso de los antimicrobianas que actúan inhibiendo síntesis proteica. Por ejemplo, las bacterias resistentes a las tetraciclinas cuentan con proteínas de membrana que funcionan como auténticas bombas de reflujo del antibiótico y lo expulsan a velocidades muy considerables³ (14).

Inactivación por modificación del fármaco. Sin lugar a dudas, el modelo principal de este mecanismo alude a las β -lactamasas bacterianas, las cuales escinden el anillo β -lactámico de las penicilinas y cefalosporinas, la región activa de estas moléculas, redituando una estructura abierta (el ácido peniciloico) que no es reconocida por los receptores de las β -lactaminas: las PFPs⁴ (6, 13). Análogamente, los aminoglucósidos pueden ser inactivados por 3 clases de enzimas bacterianas (adenil transferasas, fosforil transferasas y acetil transferasas), las cuales agregan diferentes sustituyentes a la molécula original, redituando estructuras que no reconocen su sitio de acción (1).

³ Este mecanismo también es empleado por microorganismos productores de antibióticos, para liberar rápidamente a estos últimos los cuales, de lo contrario, podrían afectar a sus propias moléculas.

⁴ Las PFPs corresponden a compuestos bacterianos esenciales para la síntesis del peptidoglicano.

Modificación del “blanco” de acción. Diversas especies bacterianas resistentes a la acción de la familia MLSb (macrólidos-lincosamidas-estreptograminas B) producen metiltransferasas, denominadas genéricamente Erm, que monometilan o dimetilan un residuo específico de adenina, situado en la peptidil-transferasa de su propio rRNA 23S; con base en este tipo de mecanismos, diversos microorganismos logran reducir al mínimo el efecto de dichos antimicrobianos (9, 10).

III. ESTREPTOGRAMINAS

Las estreptograminas son producidas por diversas especies de *Streptomyces* y constituyen un amplio conjunto de péptidos cíclicos con características muy peculiares; cada miembro se conforma por una combinación de 2 moléculas o grupos: A y B, sin relación estructural alguna, las cuales corresponden a macrolactonas poli-insaturadas y hexadepsipéptidos cíclicos, respectivamente; de cualquier manera, ambas inhiben la síntesis proteica bacteriana, actuando sobre el dominio de la peptidil-transferasa de la subunidad ribosomal 50S (4).

Sin lugar a dudas, una de las propiedades más atractivas de estos compuestos radica en el hecho de que las moléculas de ambos grupos actúan de forma sinérgica en contra de los agentes causales; ello origina su acción bactericida y reduce la posibilidad de que sobrevivan las variantes resistentes que pudieran surgir hacia uno u otro componentes (15).

i. Estructura química y productos disponibles

Las estreptograminas del grupo A contienen enlaces lactámicos y lactona e incluyen un anillo oxazol; sus principales representantes son la pristinamicina IIA y la pristinamicina IIB, cuyos pesos moleculares fluctúan alrededor de 500 Da. Por su parte, las del grupo B son hexadepsipéptidos cíclicos, su peso molecular es de aproximadamente 800 Da y sus prototipos son la pristinamicina IA y la virginamicina S1, las cuales presentan varias similitudes entre sí. Cabe subrayar que los microorganismos resistentes a macrólidos y lincosamidas tampoco son susceptibles las estreptograminas B (8).

Por otra parte, diversos laboratorios de investigación han logrado aislar numerosas estreptograminas, encontrando que en realidad éstas corresponden a un grupo poco homogéneo; de hecho, sólo se han obtenido algunas preparaciones comerciales utilizadas predominantemente en agricultura, entre las que destacan la pristinamicina y la virginamicina. La primera es un antibacteriano natural producido por *Streptomyces pristinaespiralis*, integrado por dos componentes principales: la pristinamicina IA (30 a 40 %) y la pristinamicina IIA (60 a 70 %). En cuanto a la virginamicina, ésta es elaborada por *Streptomyces virginiae* (15, 16).

Uno de los rasgos de estas moléculas consiste en su baja hidrosolubilidad; inicialmente, ello sólo permitía su administración mediante vías no parenterales y, por ende, impedía su prescripción para el tratamiento de las enfermedades graves. Sin embargo, recientemente

se lograron sintetizar derivados hidrosolubles de ambos grupos y una estreptogramina semisintética inyectable, la quinupristina/dalfopristina (RP 59500⁵), correspondiente a una mezcla 30 + 70 de pristinamicina IA (quinupristina) y IIB (dalfopristina) (17).

Tabla 1. Las estreptograminas (12, 15, 16).

ESTREPTOGRAMINAS	OBSERVACIONES
Mezclas naturales	
Pristinamicina	Producido por <i>Streptomyces pristinaespiralis</i> y constituida por proporciones irregulares de diferentes moléculas
Virginamicina	Elaborado por <i>Streptomyces virginiae</i> y ligeramente diferente de la pristinamicina. Sinónimo: estafilomicina
Moléculas naturales ya definidas químicamente	
Estreptograminas del grupo A:	
Pristinamicina IIA	Sinónimos: estreptogramina A, mikamicina A, PA114 A, vernamicina A, osteogricina A, virginamicina M1 y estafilomicina M
Pristinamicina IIB	Sinónimos: osteogricina G y virginamicina M2
Estreptograminas del grupo B:	
Pristinamicina IA	Sinónimos: estreptogramina, mikamicina B, PA114 B, vernamicina Ba, osteogricina B y sinergistina B
Pristinamicina IC	Sinónimos: vernamicina B γ y osteogricina B1
Derivados semisintéticos	
Quinupristina o RP 57669	Derivado del compuesto natural pristinamicina IA
Dalfopristina o RP 54476	Derivado del compuesto natural pristinamicina IIB
Synercid o RP 59500	Mezcla 30+70 de las moléculas RP 57669 y RP 54476

⁵ Nombre asignado a la mezcla en fase experimental.

ii. Mecanismo de acción

De acuerdo con trabajos realizados *in vitro*, la actividad combinada de los ambos grupos resulta cuando menos 10 veces mayor que la esperada de la suma de sus efectos individuales. Evidentemente, tal sinergia también amplía su espectro antibacteriano correspondiente. De hecho, las estreptograminas representan una muy relevante alternativa terapéutica, con base en las siguientes observaciones (8):

- a) La resistencia a los compuestos del grupo A es aún poco frecuente.
- b) El sinergismo de la mezcla hace menos probable el surgimiento de cepas insensibles.
- c) El sinergismo se manifiesta aún en cepas resistentes al grupo MLSb.

Como es sabido, la síntesis proteica bacteriana es catalizada por algunas proteínas citoplásmicas y por los ribosomas (70S), los últimos de los cuales se encuentran constituidos por una subunidad pequeña (30S) y otra grande (50S). Ambas subunidades constan de un núcleo de RNA y una capa constituida por cerca de 50 proteínas ribosomales y 3 RNAs ribosomales (rRNA)-; empero, las subunidades 30S contienen rRNA 16S y algunas proteínas 20S, mientras las 50S presentan rRNA 23S y 5S, así como proteínas 30S. La función ribosómica implica la traducción del mensaje genético transportado por el RNA mensajero (mRNA) y culmina con la elaboración de las proteínas involucradas. Durante dicho ciclo ribosómico, los ribosomas sufren la periódica disociación en subunidades y la reestructuración de las partículas completas 70S (8).

Al empezar el ciclo (iniciación), la subunidad 30S se une al mRNA y al tRNA (RNA de transferencia) que traslada a una molécula de formil metionina (el complejo se conoce como formilmetionil-tRNA). Ello es mediado por tres factores de iniciación (IF1, IF2 y IF3) y conduce a la formación del complejo de iniciación completo; éste presenta -en el centro catalítico de la subunidad 50S- dos sitios de unión: A y P (de aminoacilo y peptidilo, respectivamente), para los derivados aminoacil-tRNA (7).

Durante la segunda fase (elongación), la adición de cada aminoácido implica tres pasos: a) la unión de la forma activa del aminoácido (aminoacil-tRNA) al sitio A; b) la formación del enlace peptídico entre el grupo amino del aminoacil-tRNA recién incorporado y el grupo carboxilo de la formilmetionina-tRNA (lo que da lugar a un grupo peptidil-tRNA); y c) la translocación del peptidil-tRNA desde el sitio A hacia el P⁶. Por obvio, las veces que se repiten los 3 pasos anteriores coinciden con la cantidad de aminoácidos que constituyen a la proteína en turno. Finalmente, la fase de terminación se caracteriza por la liberación, tanto de la cadena peptídica recién elaborada como del tRNA, el mRNA y los ribosomas, y éstos se vuelven a disociar en sus dos subunidades para iniciar otro ciclo (7).

El paso “clave”: la formación del enlace peptídico, es mediado por el centro catalítico 50S (o centro peptidiltransferasa). En contrasentido, el grupo MLSb y las estreptograminas A impiden la síntesis proteica, inhibiendo precisamente la función de dicho centro, aún cuando cada uno cuenta con su propio “sitio de unión” en la subunidad 50S (17).

⁶ Los factores de elongación EF-Tu y EF-Ts promueven la unión aminoacil-tRNA al sitio A, y los EF-G catalizan la translocación.

Es decir que, a pesar de que los “blancos” de ambos antimicrobianos son muy cercanos, sus respectivas acciones sobre el centro peptidil transferasa son diferentes: las estreptograminas tipo A bloquean la participación de las regiones que actúan como donadora y aceptora en dicho centro, evitando el paso inicial de la elongación: la unión del aminoacil-tRNA al sitio A y al peptidil-tRNA; por su parte, las del tipo B impiden la formación del enlace peptídico, interfiriendo la correcta colocación del peptidil-tRNA en el sitio P, lo que se traduce en la liberación de cadenas peptídicas incompletas (15).

En resumen, la inhibición de los eventos iniciales de la síntesis proteica se suma a la que ocurre en las etapas más avanzadas, lográndose un doble bloqueo que resulta muy eficaz; adicionalmente, al afectar el centro peptidil-transferasa, ambos grupos también provocan la carencia de las proteínas L10, L11 y L24, componentes esenciales del canal de salida de las cadenas polipeptídicas (17).

iii. Importancia clínica

La combinación quinupristina-dalfopristina, el fármaco más representativo de este grupo de antimicrobianos, es particularmente activo contra los principales patógenos Gram positivos, incluidos *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium perfringens*, los estafilococos coagulasa negativa resistentes a meticilina y las cepas de *Enterococcus faecium* resistentes a vancomicina (2, 4, 10, 18).

De esta manera, las estreptograminas resultan de gran utilidad, tanto fuera como dentro de los hospitales; entre la comunidad pueden aplicarse para el tratamiento de infecciones serias y de la piel debidas a *S. aureus* y/o *S. pyogenes*, en la terapéutica de las neumonías causadas por neumococos o micoplasmas, en contaminaciones de heridas y celulitis anaerobia por *C. perfringens* y hasta en cuadros entéricos por *L. monocytogenes* (4, 18, 19).

Por lo que se refiere a su empleo dentro de los hospitales, estos productos son muy efectivos para combatir las infecciones debidas a estafilococos coagulasa negativa resistentes a meticilina o a *Enterococcus faecium* resiste a vancomicina; lo anterior es trascendental, dadas las sorprendentes tasas de morbi-mortalidad asociadas actualmente a ambos microorganismos dentro del ambiente nosocomial. Sin embargo, también es necesario subrayar que, desafortunadamente, el papel de las estreptograminas es muy pobre contra las cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina y las de *Enterococcus faecalis*

resistentes a vancomicina⁷, sin duda los agentes etiológicos de mayor incidencia en numerosos hospitales (3, 4, 5).

Finalmente, no debe soslayarse la notable actividad de esta combinación de antimicrobianos contra *Bacteroides fragilis*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia pneumoniae*, habida cuenta que la primera especie es una importante causa de peligrosos abscesos abdominales, la segunda representa el segundo agente etiológico de enfermedades de transmisión sexual en el mundo y, la última, parece estar implicada en el origen o exacerbación de la aterosclerosis, la enfermedad coronaria, e inclusive, el infarto al miocardio (5).

COMENTARIOS FINALES

La expansión de la multi-resistencia a los antimicrobianos representa uno de los principales peligros de salud en la actualidad. Por tal motivo, es indispensable que, desde el propio diseño de cada régimen terapéutico, se cumplan las medidas necesarias para no continuar generando y seleccionando cepas resistentes: los cuadros que sugieran etiologías virales no deben tratarse con agentes antibacterianos, es oportuno que el empleo de los antimicrobianos sea cíclico, e inclusive, que la dosis prescrita sea bastante mayor que la CMI₅₀ (concentración mínima inhibitoria para la mitad de la población bacteriana) o que se administren tratamientos combinados (administrando 2 ó 3 antibióticos al mismo tiempo); así mismo, es preciso que los antibióticos sólo sean dispensados con la receta correspondiente y que los productos que caduquen sean devueltos al fabricante, vía las

⁷ La especie *Enterococcus faecalis* es resistente a la dalfopristina.

farmacias expendedoras, evitando que la gente los deseche junto con el resto de su basura. Finalmente, aunque se trata de una recomendación impopular y naturalmente polémica, quizá resulte conveniente analizar las ventajas, desventajas y alternativas asociadas a aumentar considerablemente los precios de los nuevos antimicrobianos.

Desde la perspectiva del laboratorio clínico, también se requieren nuevas inversiones que permitan incrementar gradualmente la realización de pruebas moleculares tales como la de PCR (reacción en cadena de la polimerasa). Éstas promueven que el diagnóstico sea realizado confiablemente y en forma más rápida pero, además, con ellas es posible establecer si un microorganismo resulta resistente a los antibióticos que suelen utilizarse en su contra: el(los) gen(es) correspondiente(s) se puede(n) poner de manifiesto si se dispone de los *primers* adecuados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anderson M.R.: The pandemic of antibiotic resistance, *Nature Med*, 1999; 5(2): 147–149.
2. Dancer S.J., Robb A., Crawford A. and Morrison D.: Oral streptogramins in the management of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections, *J Antimicrob Chemother*, 2003; 51(3): 731-735.
3. Eliopoulos M.G., Wennersten B.C., Gold S.H., Schülin T., Souli M., Farris G.M., Cerwinka S., Nadler L.H., Dowzicky M., Talbot H.G. and Moellering Jr C.R.: Characterization of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Isolates from the United States and Their Susceptibility In Vitro to Dalfopristin-Quinupristin, *Antimicrob Agents Chemother*, 1998; 42(5): 1088–1092.
4. Leclercq R. and Courvalin P.: Streptogramins: An answer to antibiotic resistance in gram-positive bacteria, *Lancet*, 1998; 352(9128): 591–592.
5. Eliopoulos G.M.: Quinupristin-dalfopristin and linezolid: evidence and opinion, *Clin Infect Dis*, 2003; 36: 473-481.
6. Fierer J. and Guiney D.: Extended spectrum β -lactamases; a plague of plasmids, *JAMA*, 1999; 281: 563-564.

7. Mingeot-Leclerq M.P., Glupczynski Y. and Tulkens P.M.: Aminoglycosides: activity and resistance, *Antimicrob Agents Chemother*, 1999; 43: 727-737.
8. Vannuffel P. and Cocito C.: Mechanism of Action of Streptogramins and Macrolides, *Drugs*, 1996; 51S: 20–30.
9. Bussiere D.: Crystal structure of ErmC', an rRNA methyltransferase which mediates antibiotic resistance in bacteria, *Biochemistry*, 1998; 37: 7103–7112.
10. Zarrouk V., Bozdogan B., Leclerq R., Garry L., Feger C., Carbon C. and Fantin B.: Activities of the combination of quinupristin/dalfopristin with rifampin in vitro and in experimental endocarditis due to Staphylococcus strains with various phenotypes of resistance to macrolide-lincosamide-streptogramin antibiotics, *Antimicrob Agents Chemother*, 2001; 45(4): 1244-1248.
11. Hooper C.D.: Mode of Action of Fluoroquinolones, *Drugs*, 1999; 58S: 6–10.
12. Haroche J., Allignet J. and ElSolh N.: Tn5406, a new staphylococcal transposon conferring resistance to streptogramin A and related compounds including dalfopristin, *Antimicrob Agents Chemother*, 2002; 46(8): 2337-2343.
13. Hawkey P.M.: The origins and molecular basis of antibiotic resistance, *BMJ*, 1998; 317(7159): 657–660.
14. Paulsen I.T., Brown M.H. and Skurray R.A.: Proton-dependent multidrug efflux systems, *Microbiol Rev*, 1996; 60: 575–608.
15. Pechere J.C.: Streptogramins. A Unique Class of Antibiotics, *Drugs*, 1996; 51S: 13–19.
16. Crecy-Lagard V., Saurin W., Thibaut D., Gil P., Naudin L., Crouzet J. and Blanc V.: Streptogramin B Biosynthesis in *Streptomyces pristinaespiralis* and *Streptomyces virginiae*: Molecular Characterization of the Last Structural Peptide Synthetase Gene, *Antimicrob Agents Chemother*, 1997; 41(9): 1904–1909.
17. Aumercier M., Bouhallab S., Capmau M.L. and Le Goffic F.: RP 59500: a proposed mechanism for its bactericidal activity, *J Antimicrob Chemother*, 1992; 30S: 9–14.
18. Barry L.A., Fuchs C. and Brown D.S.: Antipneumococcal Activities of a Ketolide (HMR 3647), a Streptogramin (Quinupristin-Dalfopristin), a Macrolide (Erythromycin), and a Lincosamide (Clindamycin), *Antimicrob Agents Chemother*, 1998; 42(4): 945–946.
19. Izumikawa K., Hirakata Y., Yamaguchi T., Yoshida R., Tanaka H., Takemura H., Maesaki S., Tomono K., Kaku M., Izumikawa K.I., Kamihira S. and Kohno S.: In Vitro Activities of Quinupristin-Dalfopristin and the Streptogramin RPR 106972 against *Mycoplasma pneumoniae*, *Antimicrob Agents Chemother*; 1998; 42(3): 698–699.