

ESTREPTOGRAMINAS; OXAZOLIDINONAS Y GLICOPEPTIDOS

Estreptograminas

La dalfopristina y la quinupristina son miembros de un grupo de antibióticos conocidos como estreptograminas que se aíslan del *Streptomyces pristinaespiralis*. Cuando se administran juntos, estos antibióticos (también conocidos como synergistinas) parecen actuar sinérgicamente contra las bacterias susceptibles. El producto de combinación DQ, dalfopristina/quinupristina tiene hasta 16 veces la actividad de cada agente por separado, y es activo frente a los *Enterococcus faecium* resistentes a la vancomicina.

Mecanismo de acción

Las estreptograminas inhiben la síntesis de proteínas bacterianas mediante el bloqueo irreversible del ribosoma en funcionamiento. La dalfopristina se une a las partículas 70S y 50S ribosomales o e inhibe la fase temprana de la síntesis de proteínas; La quinupristina inhibe la fase tardía de la síntesis de proteínas. La unión de ambos agentes al ribosoma constriñe el canal de salida en el ribosoma a través del cual los polipéptidos nacientes son extruidos; buen funcionamiento del ribosoma es bloqueado y el ARN de transferencia (ARNt) disminuye debido a que la actividad sintetasa es inhibida. Sin estos tRNAs, la célula bacteriana no puede incorporar adecuadamente los aminoácidos en las cadenas de péptidos, lo que resulta en la muerte de la célula bacteriana.

La combinación DQ ha demostrado ser activa contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos gram-positivos aerobios, tanto in vitro como en infecciones clínicas: *Enterococcus faecium* (cepas resistentes a vancomicina y resistentes a múltiples fármacos), *Staphylococcus aureus* (meticilina resistentes o sensibles) y *Streptococcus pyogenes* (estreptococos del grupo A beta-hemolítico). La combinación DQ es bacteriostática contra el *Enterococcus faecium* y bactericida contra cepas de estafilococos meticilino-susceptibles y resistentes a la meticilina. La combinación DQ no tiene actividad frente a *Enterococcus faecalis*. Puesto que el modo de acción de las estreptograminas se diferencia de otras clases de agentes antibacterianos, no hay ninguna resistencia cruzada. La resistencia a la combinación DQ se asocia con la resistencia a ambos, dalfopristina y quinupristina.

Farmacocinética

La combinación DQ se administra por infusión intravenosa. En los seres humanos, la dalfopristina y la quinupristina son los principales componentes activos circulantes en el plasma. Las Cmax para dalfopristina y quinupristina a las 8 horas después de la infusión son de aproximadamente 8 mg/ml y 3 mg/ml, respectivamente. Unión la combinación DQ a las proteínas del plasma es moderada.

La dalfopristina y la quinupristina se convierten en varios metabolitos activos: un metabolito no conjugado para dalfopristina (formado por hidrólisis) y dos metabolitos conjugados para quinupristina (uno con glutatión y otro con cisteína). In vitro, la transformación de los antibióticos iniciales en sus metabolitos activos principales se produce por reacciones no enzimáticas y no es dependiente de citocromo P450 o ni de las actividades de las enzimas glutatión-transferasas. Sin embargo, la combinación DQ ha demostrado ser un importante inhibidor de la actividad de la isoenzima citocromo CYP 3A4 P450.

La principal vía de eliminación para ambos antibióticos dalfopristina y quinupristina y sus metabolitos (75-77% de la dosis administrada) es la excreción fecal. La excreción urinaria representa aproximadamente el 19% de la dosis de dalfopristina y 15% de la de quinupristina. Los datos preclínicos en animales han demostrado que aproximadamente el 80% de la dosis administrada se excreta en la bilis y sugieren que en el hombre, la excreción biliar es probablemente la principal vía de eliminación fecal.

Reacción adversa

Las reacciones adversas con una incidencia de > 1% posiblemente relacionadas con la combinación D/Q incluyen diarrea, dolor de cabeza, reacciones relacionadas con la infusión (por ejemplo, edema, inflamación, reacción en el lugar de inyección, dolor, irritación venosa), náuseas / vómitos, dolor, prurito, erupción cutánea (no especificado), y flebitis.

Oxazolidinonas

Las oxazolidinonas son una nueva clase de antimicrobianos que producen una inhibición de la síntesis proteínica, fijándose a la subunidad 50S ribosómica, y de la formación del complejo de iniciación 70S. Son activos contra bacterias grampositivas e inicialmente fueron abandonadas por problemas de toxicidad. Posteriormente se sintetizó el linezolid, cuya estructura tricíclica le confiere actividad contra estafilococos resistentes a la meticilina.

Espectro de actividad y características farmacodinámicas

El linezolid es activo contra estafilococos (*Staphylococcus aureus* y especies coagulasa negativos) tanto sensibles como resistentes a la meticilina o a los glucopéptidos, estreptococos incluidos *Streptococcus pyogenes* y *S. pneumoniae* (con independencia del patrón de resistencia a betalactámicos y/o a macrólidos) y enterococos, tanto *Enterococcus faecalis* como *E. faecium*, con independencia del patrón de resistencia a la ampicilina y los glucopéptidos. La resistencia de los enterococos y los estafilococos a linezolid es infrecuente y se debe a una mutación ribosómica. Recientemente se ha sintetizado una nueva familia de oxazolidinonas, las Rx-1, cuya mayor afinidad para unirse al ribosoma logra vencer este mecanismo de resistencia⁵. Aunque se han estudiado menos cepas, linezolid también es activo contra otros grampositivos, tales como *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp., *Listeria monocytogenes*, *Rhodococcus* spp., *Erysipelothrix rhusopathiae* y *Nocardia* spp.

El linezolid es inactivo o poco activo frente a bacterias gramnegativas y tiene escasa actividad sobre *Chlamydia* spp. y *Mycoplasma pneumoniae*. Sin embargo, es activo contra algunas bacterias anaerobias, tales como *Clostridium difficile*, *C. perfringens*, *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum* y *Prevotella* spp. El linezolid es activo frente a *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium* complex y otras micobacterias de crecimiento rápido, lo cual permite utilizarlo en pacientes con infecciones producidas por cepas multirresistentes.

Como la mayoría de los antimicrobianos que inhiben la síntesis proteínica, las oxazolidinonas son bacteriostáticas, aunque se comportan como bactericidas contra *B. fragilis*, *C. perfringens* y algunas cepas de estreptococos. El linezolid es un fármaco cuya actividad depende del tiempo. Estudios in vitro han evidenciado que un tiempo (T) superior a la concentración mínima inhibitoria (CMI) superior al menos el 40% puede ser predictivo de su eficacia. Por otro lado, en un modelo animal de endocarditis un T>CMI superior al 75% se asociaba con actividad bactericida. Otros estudios realizados con modelos animales demuestran que la

eficacia del antibiótico depende de la relación ABC/CMI, y se precisa de unos índices de 50 para el neumococo y de 80 para el estafilococo.

Indicaciones clínicas y dosificación

La eficacia del linezolid ha sido estudiada fundamentalmente en infecciones de piel y tejidos blandos, neumonía e infecciones por grampositivos multirresistentes. La dosificación habitual es de 600 mg/12 h, excepto en infecciones cutáneas (400 mg/12 h). La dosis pediátrica es 10 mg/kg cada 8 o 12 h.

Glucopéptidos

Los glucopéptidos son unas moléculas de estructura compleja que actúan en la pared bacteriana inhibiendo la síntesis del peptidoglucano. Estos antimicrobianos se han considerado el tratamiento de elección de las infecciones por microorganismos grampositivos multirresistentes.

A los fármacos clásicos, vancomicina y teicoplanina, se han añadido nuevos derivados semisintéticos, aún no comercializados en España, como telavancina, oritovancina y dalbavancina¹¹, con un espectro de actividad similar pero más activos que vancomicina (aunque la dalbavancina no es activa contra enterococos Van A) y con una vida media más prolongada.

Farmacocinética

Los principales parámetros farmacocinéticos de los glucopéptidos

	Vancomicina	Teicoplanina	Dalbavancina
Absorción oral	Mala	Mala	Mala
Máximo sérico (mg/l) vía i.v.	20–50	20–>120	153–325
Valle (mg/l)	5–12	4–8	–
Vida media (h)	6–8	>70	>150
Administración intramuscular	No	Sí	–
Unión a proteínas (%)	30	90	>95
Eliminación renal (%)	90	80	42
Penetración en tejidos	Buena	Buena	Buena
Penetración en LCR	Mala	Mala	?
Penetración ósea (%)	15–20	15–20	?
Eliminación fecal (vía i.v.)	Mala	Mala	?

La vancomicina no debe administrarse por vía intramuscular, ya que produce necrosis muscular.

La vancomicina y la teicoplanina se eliminan por vía renal, por lo que deberá ajustarse la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que ambos fármacos no se dializan, no es necesario administrar dosis suplementarias. No se requiere ajustar la dosis de dalbavancina en la insuficiencia renal. Los glucopéptidos no interaccionan con fármacos metabolizados por la vía del citocromo P450.

La escasa penetración en el sistema nervioso central (SNC) limita su uso para el tratamiento de la meningitis, por lo que en caso de necesidad ha de administrarse la vancomicina por vía intratecal. Aunque el porcentaje de penetración en hueso es similar en ambos glucopéptidos (15–20%), la concentración de teicoplanina en hueso es más elevada, ya que sus valores séricos son superiores. La eliminación fecal de los glucopéptidos cuando se administran por vía parenteral es escasa, por lo que en la diarrea por *Clostridium difficile* es preferible su administración por vía oral.

Espectro de actividad

Los glucopéptidos son activos contra cocos y bacilos grampositivos, incluidos algunos anaerobios. Contra *S. aureus* la actividad de vancomicina y la de teicoplanina son similares e incluyen SARM. La teicoplanina es menos activa que la vancomicina contra algunos estafilococos coagulasa negativos, pero más activa contra los estreptococos. Entre los aislados de *S. aureus* hay diversos grados de resistencia o sensibilidad disminuida a la vancomicina:

- a) resistentes (CMI=16 µg/ml);
- b) intermedios (CMI entre 4 y 8 µg/ml);
- c) heterorresistentes (CMI entre 2 y 8 µg/ml);
- d) CMI en el límite superior del intervalo de sensibilidad (CMI de 1,5 o 2 µg/ml), y
- e) cepas con tolerancia a la actividad bactericida de la vancomicina. Cuando la CMI es >1 µg/ml con las dosis convencionales de vancomicina (1 g/12 h), se ha observado que no se alcanzaría el parámetro farmacodinámico que predice la eficacia de la vancomicina, es decir, una relación ABC/CMI >345 mg/h/l.

Indicaciones clínicas y dosificación

Los glucopéptidos deberían ser antibióticos de uso restringido, y sus principales indicaciones serían:

Tratamiento de las infecciones graves (en general bacteriémicas) causadas por microorganismos grampositivos resistentes a los betalactámicos (SARM, estafilococos coagulasa negativos resistentes a la meticilina, entre otros) o en pacientes alérgicos a los betalactámicos. Ha de recordarse que en la endocarditis por SARM la respuesta a los betalactámicos es superior que a vancomicina, por lo que puede utilizarse cefazolina si la alergia a dichos antibióticos no es grave.

La detección de una CMI a la vancomicina >4 µg/ml hace necesario utilizar otro antibiótico. En los pacientes con infecciones causadas por cepas con una CMI en

el límite superior del intervalo de sensibilidad (CMI de 1,5 o 2 µg/ml), si la evolución clínica es favorable, los hemocultivos de control son negativos y ha podido solucionarse el foco de la bacteremia (p. ej., retirada del catéter), podría continuarse con la misma dosis de vancomicina.

Efectos adversos

La infusión rápida de vancomicina (menos de 60 min) puede dar lugar al denominado «síndrome del hombre rojo» (prurito y eritema, acompañado ocasionalmente de hipotensión y excepcionalmente de parada cardíaca), que se ha relacionado con la liberación de histamina de los basófilos y puede evitarse enlenteciendo la perfusión y administrando un antihistamínico. La aparición de flebitis es frecuente (10%) si se administra el fármaco por una vía periférica. La nefrotoxicidad es en la actualidad menos frecuente tras la introducción de preparados más purificados y la determinación de la concentración sérica del fármaco, y se incrementa en tratamientos prolongados, si la concentración valle es >10 µg/ml, en ancianos y/o en pacientes que reciben concomitantemente otros fármacos nefrotóxicos (anfotericina B, aminoglucósidos, ciclosporina, etc.)