

Estreptograminas, OXAZOLIDINONAS Y GLICOPEPTIDOS

Estreptograminas

Definición

Las estreptograminas son derivados semisintéticos de agentes de origen natural producidos por *Streptomyces pristinaespiralis*. La única estreptogramina en uso clínico es una combinación fija de quinupristina (una estreptogramina B) y dalfopristina (una estreptogramina A) en una proporción de 30:70. La quinupristina y la dalfopristina son derivados más solubles de los congéneres pristinamicina IA y IIA y, en consecuencia, son adecuados para la administración intravenosa.

Mecanismo de acción

La quinupristina y la dalfopristina son inhibidores de la síntesis de proteínas que se unen a la subunidad ribosómica 50S. La quinupristina se une en el mismo sitio que lo hacen los macrólidos y ocasiona un efecto similar, es decir, inhibición de la elongación polipéptida y terminación temprana de la síntesis de proteínas. La dalfopristina se une en un sitio cercano, con lo cual se produce un cambio de conformación en el ribosoma 50S, lo que intensifica en forma sinérgica la unión de la quinupristina a su sitio blanco. La dalfopristina interfiere directamente en la formación de la cadena polipeptídica. El resultado neto de la unión cooperativa y sinérgica de estas dos moléculas al ribosoma es la actividad bactericida.

Efectividad contra microorganismos

La quinupristina/dalfopristina es activa contra cocos grampositivos y organismos responsables de la neumonía atípica (p. ej., *M. pneumoniae*, especies de *Legionella* y *C. pneumoniae*), pero es inactiva frente a organismos gramnegativos. La combinación es bactericida contra estreptococos y muchas cepas de estafilococos, pero bacteriostática contra *Enterococcus faecium*.

Indicaciones y eventos adversos

La quinupristina-dalfopristina está aprobada para el tratamiento de infecciones causadas por estafilococos o por cepas de *E. faecium* resistentes a la vancomicina,

pero no *E. faecalis*, que es intrínsecamente resistente, probablemente debido a un mecanismo de resistencia de tipo eflujo.

Los efectos secundarios más comunes son los eventos relacionados con la infusión, como dolor y flebitis en el sitio de infusión y artralgias y mialgias. La flebitis y el dolor se pueden minimizar mediante la infusión de medicamentos a través de un catéter venoso central. Las artralgias y las mialgias, más propensas a ser problemáticas en pacientes con insuficiencia hepática, se controlan reduciendo la frecuencia de la infusión.

Oxazolidinonas

Definición

Las oxazolidinonas son una nueva clase de inhibidores sintéticos de la síntesis de proteínas que actúan principalmente contra microorganismos grampositivos, entre los que se incluyen patógenos resistentes a múltiples fármacos.

Mecanismo de acción

Las oxazolidinonas inhiben la síntesis de proteínas al unirse al sitio P de la subunidad ribosómica 50S e impedir que se forme el complejo ribosoma-fMet-tRNA de mayor tamaño que inicia la síntesis de proteínas. Debido a su mecanismo de acción único, estos compuestos son activos contra cepas que son resistentes a otros múltiples agentes, incluidas las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina; las cepas de estafilococos resistentes a la meticilina, con resistencia intermedia a la vancomicina y resistentes a la vancomicina; y las cepas de enterococos resistentes a la vancomicina.

Efectividad contra microorganismos

El linezolid es activo contra la gran mayoría de los organismos grampositivos, que incluyen estafilococos, estreptococos, enterococos, cocos anaerobios grampositivos y bacilos grampositivos como especies de *Corynebacterium*, especies de *Nocardia* y *L. monocytogenes*. Tiene escasa actividad contra la mayoría de las bacterias aerobias o anaerobias gramnegativas. Es bacteriostático contra

enterococos y estafilococos, pero puede ser bactericida contra estreptococos. Mycobacterium tuberculosis es moderadamente susceptible, al igual que las micobacterias de crecimiento más rápido, pero MAI es con frecuencia resistente. Los datos disponibles hasta la fecha sugieren que el tedizolid tiene una actividad similar al linezolid.

Indicaciones

El linezolid y el tedizolid están aprobados por la FDA para el tratamiento de infecciones de la piel y de la estructura de la piel causadas por estreptococos y S. aureus. El linezolid está aprobado para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad debida a S. pneumoniae y la neumonía nosocomial debida a S. aureus. Como tratamiento de una variedad de infecciones causadas por E. faecium resistente a la vancomicina, el linezolid tiene tasas de curación clínica y microbiológica que se encuentran en el rango de 85- 90%. Se ha usado en la terapia de combinación para la tuberculosis extensamente resistente a los medicamentos y en infecciones por Nocardia.

Eventos adversos

Se ha reportado mielosupresión, incluidas anemia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia, en pacientes que reciben linezolid. La trombocitopenia tiende a ser el efecto más común, que inicia entre 7 y 10 días. Los pacientes que reciben tratamiento con linezolid han desarrollado neuropatía periférica, neuritis óptica y acidosis láctica. Estos efectos suelen manifestarse después de periodos prolongados de tratamiento (al menos seis semanas), aunque se han descrito algunos casos de acidosis láctica después de unos pocos días de tratamiento.

Glicopeptidos

Definición

El origen de la clase de los glucopéptidos es la vancomicina, un antibiótico glucopéptido tricíclico producido por Streptococcus orientalis.

Mecanismo de acción

Los glicopeptidos inhiben la síntesis de la pared celular de bacterias sensibles, al unirse con gran afinidad al extremo terminal d-alanil-d-alanina de las unidades precursoras de la pared celular. Debido a su gran tamaño molecular, no pueden penetrar la membrana externa de las bacterias gramnegativas. Los lipogluco péptidos son capaces de dimerizar y anclar sus restos lipídicos en la membrana celular bacteriana, lo que permite una mayor unión al sitio blanco d-Ala-d-Ala y mejorar la potencia. La telavancina y la oritavancina poseen un segundo mecanismo de acción: la disrupción directa de la membrana celular bacteriana. Este efecto conduce a una actividad bactericida más rápida que la de la vancomicina.

Efectividad contra microorganismos

La vancomicina posee actividad contra un espectro amplio de bacterias grampositivas, incluidos MRSA, estreptococos resistentes a la penicilina y enterococos resistentes a la ampicilina. Los microorganismos grampositivos intrínsecamente resistentes a la vancomicina incluyen *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus* y *Erysipelothrix*. En esencia, todas las especies de bacilos gramnegativos y micobacterias son resistentes a los gluco péptidos. La actividad de la teicoplanina, la telavancina, la dalbavancina y la oritavancina es, por lo general, similar a la de la vancomicina; estos compuestos también son activos contra algunos enterococos resistentes a la vancomicina.

Indicaciones

La vancomicina ha sido durante mucho tiempo un pilar fundamental en el tratamiento de infecciones de piel/tejidos blandos y huesos/articulaciones, donde organismos grampositivos, incluido el MRSA son los principales patógenos. La vancomicina se emplea para tratar la neumonía cuando se sospecha que es causada por MRSA. Debido a que la penetración de la vancomicina en el tejido pulmonar es relativamente pequeña, se suelen recomendar dosis muy altas. La vancomicina es un componente indispensable en el tratamiento empírico inicial de la meningitis bacteriana adquirida en la comunidad, en lugares donde abunda *S. pneumoniae* resistente a la penicilina. La vancomicina es el fármaco habitual para la endocarditis estafilocócica cuando la cepa es resistente a la metilciclina o los

pacientes tienen una alergia grave a la penicilina. La vancomicina es el fármaco de elección para pacientes con colitis pseudomembranosa moderada a intensa debida a *C. difficile*. La vancomicina se emplea con frecuencia como un componente de la terapia empírica en pacientes con fiebre y neutropenia. También se utiliza en la profilaxis quirúrgica en pacientes con alergias a los β -lactámicos o si existe un alto riesgo de infección por MRSA.

Eventos adversos

La infusión intravenosa rápida de vancomicina puede causar reacciones eritematosas o urticarianas, enrojecimiento, taquicardia e hipotensión (síndrome del “hombre rojo” o del “cuello rojo”). El enrojecimiento extremo que puede ocurrir no es una reacción alérgica, sino un efecto directo de la vancomicina en los mastocitos, que hace que liberen histamina. Las primeras presentaciones de vancomicina contenían impurezas que se asociaron con una alta incidencia de nefrotoxicidad.

Las verdaderas reacciones de hipersensibilidad producidas por glucopéptidos son menos comunes que las reacciones relacionadas con la infusión pseudoalérgica e incluyen erupciones cutáneas maculares y anafilaxia. Debido a la larga vida media de la dalbavancina y la oritavancina, existe preocupación por los efectos prolongados si los pacientes experimentan una reacción de hipersensibilidad grave. La telavancina puede causar una prolongación del intervalo QT y está contraindicada en el embarazo debido a los efectos teratogénicos observados en estudios con animales. El deterioro auditivo, a veces permanente, se ha descrito en asociación con el uso de la vancomicina; algunos investigadores creen que la ototoxicidad está asociada con concentraciones excesivas de vancomicina en el plasma.