

Problemática y soluciones actuales en el tratamiento de las infecciones por microorganismos grampositivos

Santiago Grau, Francisco Álvarez-Lerma^a, Mónica Marín y Juan Luis Gimeno^b

Servicio de Farmacia, ^aMedicina Intesiva y ^bMedicina Interna y Enfermedades Infecciosas. Hospital del Mar. Barcelona.

Problemática de las infecciones por microorganismos grampositivos

La implicación de los microorganismos grampositivos en las infecciones ha variado ostensiblemente a lo largo de los años. Así, mientras que durante la década de los años 50 tanto los estafilococos como los estreptococos eran patógenos que se aislaban con frecuencia, posteriormente pasaron a ser microorganismos de relevancia secundaria debido al aumento de los gramnegativos.

Desde el punto de vista de las resistencias, cuando en los años 40 se introdujo la penicilina todas las cepas de *Staphylococcus aureus* se mostraban sensibles a este antibiótico, sin embargo, durante los 5 años posteriores, las resistencias a este antibiótico por mecanismos enzimáticos se extendieron al 50% de las cepas de este microorganismo¹. En 1960, la obtención de la meticilina, primer representante de la familia de penicilinas resistentes a las penicilinasas (de espectro similar a las isoxazólicas), supuso un gran avance terapéutico ya que mostraba una excelente actividad frente a la totalidad de cepas de *S. aureus*. Posteriormente, durante los años 70 se describen algunas infecciones producidas por cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM). A partir de ese momento se ha observado un notable incremento de las infecciones producidas por SARM adquiriendo una gran importancia en muchos hospitales², estimándose en un 20% de las infecciones producidas por estafilococos en España durante 1996³. Adicionalmente y aunque no constituya en la actualidad un problema en Europa, se han descrito en EE.UU. y Japón algunas infecciones producidas por *S. aureus* con sensibilidad disminuida a los glucopéptidos (SAIG) que presentan muchos problemas en cuanto a las alternativas disponibles para su tratamiento^{4,5}.

Por otra parte, otra situación preocupante es la que constituye el incremento de neumococos con sensibilidad disminuida frente a la penicilina. En un estudio multicéntrico efectuado en España, se ha estimado un porcentaje de resistencia de neumococo a penicilina en un 36,5%, aunque tan sólo entre un 12%-14% mostraron tasas de

resistencia elevadas. En esta misma experiencia, se observó que la resistencia de este microorganismo a cefuroxima alcanzaba un 46,6%⁶. Sin embargo estas resistencias son frecuentemente subsanables mediante el incremento de las dosis del betalactámico, al tratarse de resistencias por modificación de las proteínas de unión a penicilina (PBP) y no por la producción de enzimas inactivadoras. Recientemente el *Centers for Disease Control* de Atlanta ha recomendado, a partir de un estudio realizado por un grupo de expertos en neumonía, la consideración de las resistencias de este microorganismo en función de los valores de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) proponiendo la asignación de resistencias intermedias a aquellas cepas con valores de CMI de 2 µg/ml hasta 4 µg/ml, considerándose como resistentes las cepas que superen este último valor⁷ (hasta el momento se consideraban cepas de sensibilidad intermedia aquellas con valores que oscilaban entre 0,1 y 1 µg/ml y resistentes las superiores a 2 µg/ml). La resistencia a otros antibióticos como los macrólidos varía según el país, área geográfica y grado de sensibilidad a penicilina, alcanzando valores de hasta un 33% en un estudio efectuado en España sobre más de 1.000 cepas de neumococo⁸.

El aumento progresivo de microorganismos pertenecientes al género *Enterococcus* (principalmente *E. faecium*) resistentes a vancomicina e, incluso, en algunos casos a teicoplanina está produciendo serios problemas en EE.UU. De hecho, en este país las resistencias a vancomicina de estos microorganismos se han incrementado desde un 0,3% en 1989 hasta un 10% en 1995, describiéndose los primeros casos en 1988, relacionados con mecanismos de resistencia mediados por plásmidos^{9,10}. Sin embargo, la incidencia de infecciones producidas por estos microorganismos en Europa aún es muy baja¹¹.

Alternativas disponibles en la actualidad y en investigación

A pesar de que la vancomicina se mantiene como antibiótico de referencia para el tratamiento de infecciones por microorganismos grampositivos multirresistentes, en la actualidad se hallan disponibles en el mercado farmacéutico mundial algunas alternativas útiles para aquellos casos en los que los glucopéptidos (vancomicina o teicoplanina) no pueden emplearse, ya sea por problemas de resistencias o de toxicidad.

Nuevas quinolonas

En 1999, con la introducción del levofloxacino (L-isómero de ofloxacino, con una CMI de 1 µg/ml frente a neumococo) se inició la comercialización de un nuevo grupo

Correspondencia: Dr. S. Grau.
Servicio de Farmacia. Hospital del Mar.
Paseo Marítimo, 25-29.
Barcelona.

Correo electrónico: sgrau@imas.imim.es

Manuscrito recibido el 12-12-2000; aceptado el 30-1-2001.

Enferm Infect Microbiol Clin 2001; 19: 393-398

de quinolonas que mejoran la actividad de las anteriores, principalmente ciprofloxacino, frente a neumococo y legionela. En febrero de 2000 se aprobó en España el moxifloxacino, con un elevada actividad frente a neumococo (CMI = 0,25 µg/ml) y cuyo inconveniente principal radica en que únicamente se halla disponible para administración oral, mientras que la formulación intravenosa se encuentra en período de investigación. Este hecho y su potencial toxicidad cardíaca (aún permanecen recientes en nuestra memoria los problemas que dieron lugar a la retirada del mercado europeo de trovafloxacino y grepafloxacino) han limitado su utilización tanto en el medio hospitalario como en el medio ambulatorio. Hay que destacar que trovafloxacino, la quinolona de mayor espectro de actividad que ha llegado a comercializarse hasta este momento, está disponible únicamente en EE.UU., México y Canadá, aunque se limita su prescripción para aquellos casos en los que no existe otra alternativa. En diciembre de 1999 la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el gatifloxacino, disponible tanto para administración oral como parenteral, aunque no se ha comercializado en Europa. Su actividad frente a neumococo es similar a la de levofloxacino, posee una actividad similar a ciprofloxacino frente a gramnegativos, aunque inferior frente a *Pseudomonas aeruginosa*, y una buena cobertura frente a algunos microorganismos anaerobios¹². En la actualidad se encuentran en investigación otros fármacos pertenecientes a esta familia que, en algunos casos como el gemifloxacino, supera con creces la actividad del resto de quinolonas frente a neumococo (CMI = 0,03-0,12 µg/ml)¹³. En dos estudios comparativos en pacientes con exacerbaciones bacterianas en bronquitis crónica, gemifloxacino fue superior a claritromicina^{14,15}. En un tercer estudio comparativo, frente a cefuroxima, en el tratamiento de sinusitis bacteriana aguda, la eficacia fue similar con ambas alternativas¹⁶. En otro estudio en el que se valoró la seguridad de gemifloxacino en comparación con otros antibióticos, en el tratamiento de infecciones respiratorias y urinarias, gemifloxacino mostró buena tolerancia¹⁷.

Oxazolidinonas

En 1987 se consiguió, mediante síntesis química, una nueva familia de antibióticos, las oxazolidinonas. Su representante principal es el linezolid, aprobado recientemente por la FDA (año 2000) para el tratamiento de infecciones producidas por microorganismos grampositivos, destacando estafilococos (incluyendo los resistentes a meticilina y algunos resistentes a las estreptograminas), estreptococos y enterococos (incluyendo los resistentes a vancomicina). Asimismo, es activo frente a *Bacillus cereus*, clostridios y peptoestreptococos¹⁸. Aunque el mecanismo de acción no ha podido ser establecido con claridad, parece ser que actúa mediante la inhibición de la incorporación a la célula bacteriana de un componente relacionado con el ARNm durante la etapa de iniciación de la fase de traslación¹⁹. Las resistencias a las oxazolidinonas no son muy habituales. Sin embargo, se han descrito algunos casos producidos por mutación espontánea²⁰. La farmacocinética de linezolid ha mostrado una buena penetración pulmonar²¹. A pesar de que linezolid se comporta como un inhibidor de la monoaminoxidasa, en los estudios realizados con este antibiótico no se han descrito efectos adversos relacionados con la

inhibición de esta enzima²². Se han observado elevaciones transitorias de las transaminasas con su uso. Asimismo, se han descrito algunas alteraciones gastrointestinales, principalmente náuseas, vómitos y diarrea tanto con administración oral como intravenosa (aproximadamente en el 18% de los pacientes)²³. De entre los estudios realizados hasta el momento con linezolid destaca una experiencia en pacientes con bacteriemia producida por microorganismos grampositivos multirresistentes en el cual el 57,2% de los pacientes mostraron curación clínica al final del tratamiento con el fármaco²⁴. En un segundo estudio con pacientes inmunodeprimidos infectados por enterococos resistentes a vancomicina, se observó curación clínica en el 75% de los pacientes y curación microbiológica en el 88%²⁵. Un estudio similar demostró la superioridad de un régimen de 600 mg de linezolid administrados cada 12 h frente a otro de 200 mg/ 12 h con ratios de curación del 88,1% y 62,2%, respectivamente²⁶. En un estudio no comparativo, en el que se incluyeron quince pacientes con infecciones por enterococos resistentes a vancomicina y dos pacientes por SARM e intolerancia a este glucopéptido, linezolid se mostró como una alternativa eficaz en estas situaciones²⁷. En otros estudios no comparativos publicados en forma de abstracts, se ha experimentado con éxito en infección intraabdominal por microorganismos grampositivos resistentes²⁸, en infección en pacientes oncológicos²⁹ y en pacientes con endocarditis³⁰. En un estudio comparativo se analizó la eficacia de linezolid frente a vancomicina, ambos asociados a aztreonam, en el tratamiento de neumonía nosocomial en pacientes con valores similares de APACHE II, mostrando una eficacia comparable para ambas alternativas en cada uno de los niveles de gravedad³¹.

Estreptograminas

En 1953 se obtuvo un grupo de antibióticos de origen natural, las estreptograminas, a partir de muestras de suelo contaminadas con *Streptomyces graminofaciens*. Aunque su uso en terapéutica fue muy limitado, destacaron micamicina, pristinamicina, vernamicina y virginiamicina. Desde hace pocos años se ha ido desarrollando la investigación sobre un nuevo derivado semisintético mucho más activo de esta familia, la quinupristina/dalfopristina, con un espectro de actividad específico frente a microorganismos grampositivos. En 1999 recibió la aprobación por parte de la FDA, para el tratamiento de infecciones producidas por microorganismos grampositivos, principalmente con resistencia a meticilina y a glucopéptidos. Recientemente se ha publicado una experiencia que muestra una eficacia similar a la vancomicina en el tratamiento de infecciones por *E. faecium* en pacientes críticos³². Estos compuestos poseen dos sustancias sin relación estructural: la primera actúa como factor antibiótico propiamente dicho y es capaz de producir una inhibición en la síntesis de las proteínas bacterianas, mientras que la segunda posee una estructura de polipéptido cíclico y actúa como factor sinérgico. Quinupristina/dalfopristina muestra un espectro de actividad frente a *S. aureus* tanto sensibles como resistentes a meticilina. Asimismo, frente a estafilococos plasmocoagulasa negativos, neumococos (incluyendo las cepas resistentes a penicilina y a macrólidos), *S. pyo-*

genes, *S. agalactiae*, así como frente a estreptococos de los grupos C y G³³. Adicionalmente, es activo frente a *E. faecium* tanto sensible como resistente a vancomicina. Sin embargo, su actividad frente a *E. faecalis* es muy limitada. Este antibiótico tiene actividad frente a clostridios, listerias, moraxelas y *Haemophilus spp.*, pero no frente a *Bacteroides fragilis*. Las resistencias de los microorganismos grampositivos a las estreptograminas no son muy comunes. Se ha descrito una disminución de la afinidad de la quinupristina por el locus ribosómico donde se une para establecer su acción³⁴. La dalfopristina no se ve afectada por esta alteración. No obstante, se han descrito aumentos significativos de las concentraciones mínimas bactericidas en cepas de *E. faecium* y *S. aureus*, que han dado lugar a una pérdida de la actividad bactericida del compuesto, para manifestar únicamente un efecto bacteriostático³⁵. Recientemente se han descrito dos nuevos mecanismos de resistencia frente a quinupristina/dalfopristina en cepas de *E. faecium* de resistencia intermedia a vancomicina. El primero de ellos mediante la acción de una acetiltransferasa, mientras que el segundo, parece ser, consistiría en un mecanismo de bombeo por parte de la bacteria³⁶. En una publicación reciente que recoge varias experiencias con este antibiótico, en estudios comparativos en el tratamiento de neumonía comunitaria, nosocomial y en infecciones de piel y partes blandas, se observó, únicamente, una cepa de SARM resistente (0,2% del total). Asimismo, se describió que en los estudios no comparativos la resistencia aumentaba a un 1,8% de los casos evaluables³⁷. En otro estudio reciente, realizado en Taiwan, se observó una tasa de resistencias del 31% de SARM, 16% de estafilococos coagulasa negativos, 8% de neumococos, 51% de *S. viridans*, 85% de los enterococos sensibles a vancomicina, un 100% de *E. faecalis*, 66% de *E. faecium*, 100% de *Leuconostoc spp.*, 50% de los lactobacilos y un 87% de *Pediococcus spp.* Sin embargo, todos los *S. aureus* sensibles a meticilina (SASM), SARM, neumococos y *S. viridans* eran sensibles a los glucopéptidos. En este estudio se propone el elevado uso de virginimicina en la alimentación de los animales de granja como causa de la elevada resistencia a quinupristina/dalfopristina³⁸. Este antibiótico ha mostrado un efecto inhibidor a nivel de la isoenzima CYP3A4 del sistema del citrocromo P-450, que puede dar lugar a la aparición de interacción con diversos fármacos. En cuanto a efectos adversos, se ha descrito náuseas en un 4,6%, rash cutáneo en un 2,5%, diarrea en un 2,7% y vómitos en un 2,7% de los pacientes tratados con quinupristina/dalfopristina. El principal efecto adverso observado se ha relacionado con la administración del fármaco por vía venosa periférica, aumentando su importancia cuanto mayor es la dosis administrada, en concentraciones elevadas y cuando aumenta la frecuencia de administración. Normalmente se presentan una forma de eritema, edema, induración venosa y trombosis. Estos efectos adversos pueden disminuirse si el fármaco se administra en soluciones más diluidas (un mínimo de 250 ml de suero), en perfusión lenta, modificando el lugar de administración o utilizando una vía endovenosa central. Asimismo, se han observado elevaciones transitorias de las transaminasas que se normalizan cuando se interrumpe el tratamiento. También se han descrito elevaciones de los valores de bilirrubina sin que se hayan podido relacionar con manifestaciones clínicas significativas. Por último, hay que destacar que, en

aproximadamente un 3% de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos se han producido artralgias o mialgias³⁹. La experiencia clínica con esta asociación es amplia, principalmente en EE.UU. Recientemente se han descrito tres experiencias, la primera de ellas en forma de dos estudios randomizados, multicéntricos, abiertos, en los que se comparó quinupristina/dalfopristina frente a cefazolina, oxacilina y vancomicina, asociadas en algunos casos a aztreonam, en el tratamiento de la erisipela y de infecciones de herida. La quinupristina/dalfopristina se mostró como una alternativa eficaz en esta indicación, con unos resultados similares a los de los antibióticos frente a los que se comparó⁴⁰. En un segundo estudio multicéntrico, abierto, no comparativo, se analizó la eficacia de este antibiótico en pacientes con infecciones por SARM intolerantes o con fracaso previo al tratamiento con glucopéptidos. El porcentaje de éxito terapéutico fue de un 71,1%⁴¹. Finalmente, se realizó otro estudio prospectivo, randomizado, abierto, multicéntrico, comparativo frente a vancomicina en el tratamiento de la neumonía nosocomial por microorganismos grampositivos. Se añadió aztreonam en aquellos casos en los que se pretendía, asimismo, la cobertura frente a gram-negativos. La respuesta clínica fue similar en ambas ramas (56,3% frente al 58,3%). En cuanto a la tolerabilidad, el porcentaje de efectos adversos fue de un 15,3% en el grupo de la quinupristina/dalfopristina frente a un 9,5% en el de vancomicina⁴².

Ketólidos

Una nueva entidad química derivada del grupo de los macrólidos son los ketólidos. De hecho se consideran como una subclase de estos antibióticos, al igual que los azálidos (macrólidos de anillo de quince átomos) representados por la azitromicina. La mayoría de antibióticos de este grupo aún no tienen asignada la denominación común internacional (DCI) y se conocen por el código alfanumérico que denota que se hallan en investigación. Una excepción la constituye el ketólido HMR 3647, al que recientemente se le ha asignado el nombre de telitromicina. Desde el punto de vista de la estructura química se trata de derivados semisintéticos de los macrólidos de catorce átomos, que difieren de la eritromicina A al poseer un grupo cetona en posición 3, en lugar de la L-cladínosa típica del anillo eritronólido. La mayor parte de la literatura disponible al respecto procede de las comunicaciones realizadas a los congresos del *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (ICAAC) de los últimos años, así como de las últimas reuniones específicas sobre ketólidos, azálidos y estreptograminas. El mecanismo de acción de los ketólidos es similar al de los macrólidos, concretamente actúan inhibiendo la síntesis proteica bacteriana mediante la unión de la molécula del antibiótico a la subunidad ribosómica 50S. Se ha observado que la telitromicina muestra una acción bactericida rápida frente a *S. pneumoniae*, mientras que su acción bactericida frente a *S. pyogenes* es lenta. En ambos casos, se ha observado una acción intervalo-dependiente y no concentración-dependiente⁴³. Aunque existen múltiples moléculas con diferentes sustituyentes que confieren, en algunos casos, un espectro de actividad distinto entre los representantes del grupo de los ketólidos, la ausencia de la L-cladínosa ha supuesto una innovación al mostrar actividad frente a microorganismos

grampositivos resistentes a eritromicina A por mecanismo de bomba de expulsión (principalmente en el caso de *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*)⁴⁴. Asimismo, son activos frente a grampositivos resistentes por mecanismos inducibles MLS_B (macrólidos, lincosaminas y estreptograminas) y son estables en medio acídico. Adicionalmente, existen moléculas de este grupo que han mostrado actividad frente a *Legionella pneumophila*⁴⁵, *Haemophilus influenza* y *Moxarella catarrhalis*⁴⁶. En estudios *in vitro* se ha observado que la telitromicina y el ketólido HMR 3004 tienen una actividad superior a los macrólidos frente a microorganismos grampositivos^{47,48}. La telitromicina se ha planteado como una molécula a investigar para el tratamiento de infecciones por enterococos resistentes a glucopéptidos⁴⁹. Asimismo, han mostrado actividad frente a *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*. El ketólido HMR 3004 puede desempeñar un papel importante en el tratamiento de infecciones por *Corynebacterium diphtheriae*⁵⁰. Por último, la telitromicina ha mostrado buena actividad frente a este microorganismo, así como acción antitoxoplasma y frente a *Mycobacterium avium* complex⁵¹. Más recientemente se ha descrito la actividad del ketólido ABT-773 frente a *Helycobacter pylori*⁵². Aunque se ha propuesto que los ketólidos son activos frente a muchas de las cepas resistentes a los macrólidos, se han descrito algunos casos de resistencias codificadas por determinantes del tipo *erm B*, el cual confiere resistencias al ketólido RU004 mediante la acción de metilasas⁵³. Sin embargo, en una investigación más reciente en la que se investigó el impacto de la resistencia estafilocócica tipo MLS en los ketólidos, se observó como la telitromicina es mucho menos lábil a sufrir resistencias que los macrólidos y las lincosaminas⁵⁴. El ketólido ABT-773 ha demostrado, a diferencia de la eritromicina y la clindamicina, una baja capacidad inductora de resistencia por metilación del rARN determinada por el gen *erm* de cepas de *S. pneumoniae*⁵⁵. Los ketólidos HMR 3562 y HMR 3787 han mostrado, en modelos de infección pulmonar en ratones, una buena actividad frente a cepas de *S. pneumoniae* con baja y elevada resistencia a eritromicina⁵⁶. Con respecto a la farmacocinética de los ketólidos, la información disponible hasta el momento es limitada. Se dispone de experiencias concretas, como la llevada a cabo para conocer la penetración de la telitromicina en tejido inflamado con cantaridina. En un estudio realizado en voluntarios sanos, se mostró que la telitromicina tiene una elevada penetración en el tejido inflamado, con una buena distribución extracelular⁵⁷. En otro estudio, en el que se pretendía averiguar la recaptación intracelular de la telitromicina en células fagocíticas y no fagocíticas humanas, se concluyó que este ketólido alcanza concentraciones intracelulares varias veces más elevadas que las extracelulares tanto en células fagocíticas como no fagocíticas. Se plantea que el lento flujo de liberación del ketólido desde las células fagocíticas puede hacer de éstas un vehículo excelente para la liberación del antibiótico en un lugar de la infección⁵⁸. A pesar de que la información disponible acerca de las interacciones potenciales de los ketólidos es muy limitada, se dispone de estudios en los que ha quedado mostrado que la telitromicina no aumenta el riesgo de ovulación en mujeres que están tomando bajas dosis de anticonceptivos trifásicos⁵⁹. Se han efectuado diversos estu-

dios comparativos con ciclos cortos de 5 días de tratamientos con una dosis única diaria de telitromicina frente a otros antibióticos considerados como estándares en las patologías estudiadas, en uno de ellos la comparación se realizó frente a 10 días con amoxicilina/clavulánico en el tratamiento de exacerbaciones bacterianas en bronquíticos crónicos⁶⁰, en otro se comparó a 10 días con penicilina V en faringitis en adultos⁶¹ y, en un tercer estudio, se comparó con altas dosis de amoxicilina en el tratamiento de la neumonía comunitaria⁶². La eficacia de telitromicina en estos estudios fue similar al antibiótico frente al que fue comparado. En otro estudio se compararon 5 días frente a 10 días de tratamiento con telitromicina en sinusitis aguda. La duración de la terapia no tuvo ninguna influencia, observándose los mismos resultados en ambos ciclos de duración⁶³.

Daptomicina

A principios de los 80 se obtuvo la daptomicina mediante la fermentación de cepas de *Streptomyces roseosporus*⁶⁴. En 1991, a pesar de que los resultados clínicos habían sido esperanzadores, el hecho de que se observara la aparición de toxicidad reversible de la musculatura lisa, provocó la suspensión voluntaria de la investigación por parte del laboratorio que la había iniciado, reanudándose de nuevo en 1997, por parte de otra empresa farmacéutica que consiguió la licencia mundial de la daptomicina. El mecanismo de acción de esta sustancia no ha sido establecido completamente. Se ha propuesto que este antibiótico podría actuar sobre la síntesis de la pared celular (por un mecanismo distinto a betalactámicos y glucopéptidos), inhibiendo la síntesis del peptidoglicano, del ácido lipoteicoico y produciendo una disipación del potencial de membrana de la célula bacteriana^{65,66}. *In vitro*, daptomicina ha mostrado una actividad bactericida dependiente de la concentración frente a los microorganismos grampositivos, incluyendo a los enterococos⁶⁷. Adicionalmente, tiene efecto antimicrobiano a concentraciones subinhibitorias⁶⁸. Con excepción de *Listeria monocytogenes*, la CMI₉₀ de daptomicina para las bacterias grampositivas aerobias se encuentra por debajo de los 2 µg/ml, incluyendo *S. aureus* sensible y/o resistente a meticilina, estafilococos coagulasa negativos, neumococo sensible y/o resistente a penicilina, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, estreptococos del grupo *viridans* y enterococos tanto sensibles como resistentes a vancomicina. *In vitro*, a diferencia de vancomicina, daptomicina ha mostrado una actividad bactericida dependiente de la concentración frente a los microorganismos grampositivos, incluyendo a los enterococos. El desarrollo de resistencias es improbable cuando se mantienen las concentraciones terapéuticas del antibiótico⁶⁹. Tanto el aclaramiento plasmático, posiblemente por su elevado porcentaje de unión a proteínas plasmáticas (90%-94%), como su volumen de distribución son bajos, lo cual da idea de su incapacidad para penetrar a través de las membranas. Se han observado buenos resultados en infecciones de tejidos blandos, riñón, corazón, pulmón, huesos y bacteriemias, incluyendo infecciones producidas por cepas de bacterias resistentes a los tratamientos convencionales. Los efectos gastrointestinales sólo se han observado en dosis altas o en tratamientos prolongados, asociándose a la alteración de la flora digestiva. La toxicidad muscular se relacionó con

la frecuencia y el nivel de dosificación, siendo recomendable la utilización de daptomicina en una dosis única diaria, ya que exhibe un cinética lineal y una acumulación mínima. Debido a la elevada excreción renal, se precisa ajuste de dosis en insuficiencia renal. Dado que el metabolismo hepático de daptomicina es limitado, las interacciones con otros fármacos a este nivel son de baja frecuencia e importancia. Su farmacocinética puede verse afectada por la administración de otros fármacos con elevado porcentaje de unión a proteínas plasmáticas. La musculatura esquelética es el tejido más sensible a la actividad tóxica del antibiótico, siendo reversible cuando se interrumpe el tratamiento.

Glucopéptidos

Finalmente, la investigación en el campo de los glucopéptidos ha dado lugar a la obtención de un derivado semi-sintético, el LY333328 que, en recientes estudios, ha mostrado una potente actividad principalmente frente a enteroococos resistentes a vancomicina, estafilococos resistentes a meticilina y a neumococos resistentes a penicilina⁷⁰.

En resumen, la investigación en el campo de los antibióticos activos frente a microorganismos grampositivos ha dado lugar a una serie de moléculas que pueden solucionar los problemas de resistencias a los antibióticos convencionales en los últimos años. Posiblemente, linezolid y quinupristina/dalfopristina puedan emplearse en parte del espacio ocupado hasta el momento por los glucopéptidos en el tratamiento de infecciones intratables por grampositivos resistentes a los antimicrobianos de primera elección. Por otra parte, los ketólidos tienen un futuro prometedor compitiendo con los macrólidos y azólidos frente a los estreptococos que han disminuido su sensibilidad de forma alarmante. Finalmente, el futuro de la daptomicina dependerá en gran medida de la importancia de los efectos adversos que pueda ocasionar.

Bibliografía

1. Wenzel RP, Edmond MB. Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Infection Control Considerations. Clin Infect Dis 1998; 27: 245-251.
2. Rubio Alonso M, Romero Vivas J. Infecciones por *Staphylococcus aureus*. En: Picazo JJ, Romero Vivas J, eds. Infecciones por grampositivos. Madrid: Centro de Estudios Ciencia de la Salud., 1996; 149-189.
3. Baquero F. Antibiotic Resistance in Spain: What Can Be Done? Clin Infect Dis 1996; 23: 819-823.
4. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kawasaki G, Hosoda Y, Hor S, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. Lancet 1997; 350: 1.670-1.673.
5. CDC Update. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. United States 1997. MMWR 1997; 46: 813.
6. García de Lomas J y Grupo Español para Vigilancia de Patógenos Respiratorias. Situación epidemiológica actual y resistencia de los patógenos respiratorios en España. Med Clin 1998; 110(Supl 1): 44-51.
7. Heffelfinge JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabrey LR, Musher DM, et al and de Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. Management of Community-Acquired Pneumonia in the era of Pneumococcal resistance. Arch Intern Med 2000; 160: 1.399-1.408.
8. Baquero F, García Rodríguez JA, García de Lomas J, Aguilar L and The Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 357-359.
9. Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci (letter). Lancet 1998; 1: 57-58.
10. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. N Engl J Med 1988; 319: 157-161.
11. Struelens MJ. The epidemiology of antimicrobial resistance in hospital acquired infections: problems and possible solutions. BMJ 1998; 317: 652-654.
12. Pickerill KE, Paladino JA, Schentag JJ. Comparison of the Fluoroquinolones Based on Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Parameters. Pharmacotherapy 2000; 20: 417-428.
13. Heaton VJ, Goldsmith CE, Ambler JE, Fisher LM. Activity of Gemifloxacin against Penicillin- and Ciprofloxacin-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Displaying Topoisomerase- and Efflux-Mediated Resistance Mechanisms. Antimicrob Agents Chemoter 1999; 43: 2.998-3.000.
14. Ball P, Wilson R, Mandell L, File T, Kirsch J, Chim C, et al. Gemifloxacin long-term outcomes in bronchitis exacerbations study - An assessment of health outcome benefits in AECB patients following 5 days gemifloxacin therapy. En: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto: 2000 (abstract).
15. Willon R, Ball P, Mandell L, File T, Henkel TJ, Adelglass J, et al. Efficacy of once daily gemifloxacin for 5 days compared with twice daily clarithromycin for 7 days in the treatment of AECB. En: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto: 2000 (abstract).
16. Ferguson BJ, Anon JB, Hendrick KC, Hende L, Horvai G, Young C, The Gemifloxacin 009 Study Group. En: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto: 2000 (abstract).
17. Henkel TJ, McKay D, Young C. Safety of gemifloxacin in patients aged ≥ 65 years with respiratory and urinary tract infections. En: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto: 2000 (abstract).
18. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV. Linezolid activity compared to those of selected macrolides and other agents aerobic and anaerobic pathogens isolated from soft tissue bite infections in humans. Antimicrob Agents Chemoter 1999; 43: 1.469-1.474.
19. Shinabarger DL, Marotti KR, Murray RW, Lin AH, Melchoir EP, Swaney SM, et al. Mechanism of action of oxazolidinones: effects of linezolid and eperezolid on translation reactions. Antimicrob Agents Chemoter 1997; 41: 2.132-2.136.
20. Swaney SM, Shinabarger DL, Schaadt RD, Bock JH, Slightom JL, Zurenko GE. Oxazolidinone resistance is associated with a mutation in the peptidyl transferase region of 23S rRNA. En: 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, California: 1998 (abstract).
21. Conte JE, Golden JA, Kipps JE, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. En: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto: 2000 (abstract).
22. Martin JP, Herberg JT, Slatter JG, Dupuis MJ. Although a novel microtitre-plate assay demonstrates that linezolid (PNU-100766) is a weak, competitive (reversible) inhibitor of human monoamine oxidase (MAO A) no clinical evidence of MAO A inhibition in clinical trials has been observed. En: 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, California: 1998 (abstract).
23. Hyatt JM, Ballow CH, Forrest A, Turnahl MR, Stalker DJ, Schentag JJ. Safety and efficacy of linezolid (PNU-1000766) in eradicating nasal *Staphylococcus aureus*. En: 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, California: 1998 (abstract).
24. Birmingham MC, Zimmer GS, Flavin SM, Rayner CR, Welch KE, Smith PF, et al. Results of treating bacteremic patients with linezolid in a compassionate use trial for resistant, gram-positive infections. En: 37th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Philadelphia, Pensylvania: 1999 (abstract).
25. Noskin GA, Siddiqui F, Stosor V, Peterson LR. Linezolid (LZD) for the treatment of vancomycin-resistant enterococci (REV) in immunocompromised hosts. En: 37th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Philadelphia, Pensylvania: 1999 (abstract).
26. Hartman CS, Leach TS, Kaja RW, Schaser RJ, Todd WM, Hafkin B. Linezolid in the treatment of vancomycin-resistant enterococcus: A dose comparative, multicenter phase III trial. En: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto: 2000 (abstract).
27. Chien JW, Kucia ML, Salata RA. Use of Linezolid, an Oxazolidinone, in the Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Positive Bacterial Infections. Clin Infect Dis 2000; 30: 146-151.
28. Root JD, Birmingham MC, Rayner CR, Flavin SM, Schentag JJ. Results of treating patients with significant, resistant, gram positive, intra-abdominal infections with linezolid. En: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto: 2000 (abstract).
29. Birmingham MC, Rayner CR, Flavin SM, Meagher AK, Schentag JJ. Outcomes of linezolid in patients with malignancies and significant, gram positive infections. En: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto: 2000 (abstract).
30. Dressser LD, Birmingham MC, Karchmer AW, Rayner CR, Flavin SM, Schentag JJ. Results of treating infective endocarditis with linezolid. En: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto: 2000 (abstract).
31. Cammarata SK, Wunderink RG, Hampsall KA, Todd WM, Hafkin B. Efficacy of linezolid in patients with nosocomial pneumonia based on severity

- of illness as determined by baseline APACHE II score. En: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto 2000 (abstract).
32. Winston DJ, Emmanouilides C, Kroeker A, Hindler J, Bruckner A, Territo MC, et al. Quinupristin/Dalfopristin Therapy for Infections Due to Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 790-797.
 33. Linden PK. Quinupristin/dalfopristin: A new therapeutic alternative for the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and other serious gram-positive infections. *Today's Therapeutic Trends* 1997; 13: 137-153.
 34. Leclercq R, Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamine, and streptogramin antibiotics by target modification. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1.267-1.272.
 35. Leclercq R, Nantas L, Soussy I. Activity of RP 59500, a new parenteral semisynthetic streptogramin, against staphylococci with various mechanisms of resistance to macrolide-lincosamide-streptogramin antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30 (suppl A): 67-75.
 36. Soltani M, Philpott-Horward J, Beighton D, Woodford N. Two distinct mechanisms confer resistance to quinupristin/dalfopristin (Q/D) in *satA*-negative *Enterococcus faecium* (Ef) from animals, raw meat, and hospital patients in the EU. En: 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, California: 1999 (abstract).
 37. Dowzicky M, Talbot GH, Feger C, Prokocimer P, Etienne J, Leclercq R. Characterization of isolates associated with emerging resistance to quinupristin/dalfopristin (Synercid) during a worldwide clinical program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 37(1): 57-62.
 38. Luc KT, Hsueh PR, Teng LJ, Pan HJ, Chen YC, Lu JJ, et al. Quinupristin-dalfopristin resistance among gram-positive bacteria in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(12): 3.374-3.380.
 39. Bryson HM, Spencer CM. Quinupristin-dalfopristin. *Drugs* 1996; 52: 406-415.
 40. Nichols RL, Graham DR, Barrie SL, Rodgers A, Wilson SE, Zervos M, et al. Treatment of hospitalized patients with complicated Gram-positive skin and skin structure infections: two randomized, multicentre studies of quinupristin/dalfopristin versus cefazolin, oxazolidin or vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 263-273.
 41. Drew RH, Perfect JR, Srinath L, Kurkamilis E, Dowzicky M, Talbot GH. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections with quinupristin-dalfopristin in patients intolerant of or failing prior therapy. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46(5): 755-784.
 42. Fagon JY, Patrick H, Haas DW, Torres A, Gibeert C, Cheadle WG, et al. Treatment of Gram-positive Nosocomial Pneumonia: prospective randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 753-762.
 43. Odenholz I, Löwdin E, Cars O. Pharmacodynamics of telithromycin (HMR 3647) against respiratory tract pathogens *in vitro*. En: 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, California: 1999 (abstract).
 44. Bryskier A. Novelties in the field of anti-infectives in 1997. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 865-883.
 45. Rajagopal-Levasseur P, Vallee E, Bonnefoy A, Chantot JF, Agouridas A, Bryskier A, et al. HMR 3647: Activity against *Legionella pneumophila* serogroup 1 (Lp1) in monocyte-derived macrophages and in experimental guinea pig infection models. En: 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, California: 1998 (abstract).
 46. Wootton M, Bowker KE, Janowska A, Holt HA, Mac Gowan AP. *In-vitro* activity of HMR 3647 against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and beta-haemolytic streptococci. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44(4): 445-453.
 47. Boswell FJ, Andres JM, Ashby JP, Fogarty C, Brenwald NP, Wise R. The *in-vitro* activity of HMR 3647, a new ketolide antimicrobial agent. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42 (6): 703-709.
 48. Malathum K, Coque TM, Singh KV, Murray BE. *In vitro* activities of two ketolides, HMR3647 and HMR 3004, against Gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 930-936.
 49. Felmingham D, Robbins MJ, Cooke R, Mathias I, Bryskier A. *In vitro* activity of HMR 3647 against glycopeptide-resistant isolates of *Enterococcus* spp. En 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, California: 1998 (abstract).
 50. Soriano F, Fernández-Roblas R, Calvo R, García-Calvo G, Pardeiro M, Bryskier A. *In-vitro* antimicrobial activity of HMR 3004 (RU 64004) against erythromycin A-sensitive and -resistant *Corynebacterium* spp. Isolated from clinical specimens. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42(5): 647-649.
 51. Wu M, Kolonoski P, Bermúdez LE, Young LS. Efficacy of two ketolides HMR 3004 and HMR 3647, in treatment of disseminated *M. avium* (MAC) disease in beige mice. En: 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto: 1997 (abstract).
 52. Pendland SL, Prause JL, Neuhauser MM, Boyea N, Hackleman JM, Danziger LH. *In vitro* activity of ABT-773, a new ketolide antibiotic, alone and in combination with metronidazole, amoxicillin, or tetracycline against *Helicobacter pylori*. En: 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, California: 1998 (abstract).
 53. Suliffe J, Brennan L, Duignan J, Girard D, Menard C, Tait-Kamradt A. Certain pneumococcal strains containing an Erm B methylase display heterotypic resistance to ketolides. En: 38th Interscience Conference on Antimicrobial agents and Chemotherapy. San Diego, California: 1998 (abstract).
 54. Hamilton-Miller JMT, Shah S. Resistance phenotypes in staphylococci to macrolides, lincosamines, ketolide, and streptogramins. EN: 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, California: 1999 (abstract).
 55. Zhong P, Hammond R, Cao Z, Chen Y, Shortridge A, Niulis A, et al. Molecular Basis of ABT-773 activity against *erm*-containing macrolide-resistant *S. pneumoniae*. En: 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, California: 1999 (abstract).
 56. Levasseur P, Vallee E, Bonnefoy A, Garry L, Agouridas C, Bryskier A, et al. Activity of ketolides HMR 3562 and HMR 3787 against erythromycin-sensitive (Ery-S) and-resistant (Ery-Re) Pneumococci in murine pneumonia models. En: 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, California: 1999 (abstract).
 57. Sultan E, Namour F, Pascual MH, Smith J, Lenfant B. Penetration of the ketolide, HMR 3647, in cantharidin-induced blister fluid. En: 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, California: 1998 (abstract).
 58. Garcia I, Pascual A, Ballesta S, Perea EJ. Uptake and intracellular activity of HMR 3647 in human phagocytic and nonphagocytic cells. En: 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, California: 1998 (abstract).
 59. Scholtz HE, Sultan E, Wessels D, Hund AF, Passot V, Renoux A, Van Neerkirk N. HMR 3647, a new ketolide antimicrobial, does not affect the reliability of low-dose, triphasic oral contraceptives. En: 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, California: 1999 (abstract).
 60. Aubier M, Aldons PM, Leak A, McKeith DD, Leroy B, Manickam R, et al. Efficacy and tolerability of a 5-day course of a new ketolide antimicrobial, telithromycin (HMR 3647), for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis in patients with COPD. En: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto: 2000 (abstract).
 61. Norrby SR, Bacart PA, Rabie WJ, Mueller OF, Leroy B, Manickam R, et al. Efficacy of 5 days telithromycin vs. 10 days penicillin V in the treatment of pharyngitis in adults. En: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto: 2000 (abstract).
 62. Hagberg L, Torres A, Van Rensburg DJ, Leroy B, Manickam R, Ruuth E. Efficacy and tolerability of telithromycin vs high-dose amoxicillin in the treatment of community-acquired pneumonia. En: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto: 2000 (abstract).
 63. Aubier M, Aldons PM, Leak A, McKeith DD, Leroy B, Rangaraju M, et al. Efficacy and tolerability of a 5-day course of a new ketolide antimicrobial, telithromycin, for the treatment of acute sinusitis. En: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto: 2000 (abstract).
 64. Tally FP, Zeckel M, Wasilewski MM, Carini C, Berman CL, Drusano GL, et al. Daptomycin: a novel agent for Gram-positive infections. *Exp Opin Invest Drugs* 1999; 8(8): 1.223-1.238.
 65. Canepari P, Boaretti M, Del Mar Lleo M, Satta G. Lipoteichoic acid as a new target for activity of antibiotics: Mode of action of daptomycin (LY146032). *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1.220-1.226.
 66. Alborn WE, Allen NE, Preston DA. Daptomycin disrupts membrane potential in growing *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 2.639-2.642.
 67. Hanberger H. Pharmacodynamic effects of antibiotics. Studies on bacterial morphology, initial killing, postantibiotic effect and effective regrowth time. *Scan J Infect Dis* 1992; 81: 1-52.
 68. Tripodi MF, Adinolfi LE, Utili R, Marrone A, Ruggiero G. Influence of subinhibitory concentrations of loracarbef (Ly 163892) and daptomycin (LY 146032) on bacterial phagocytosis, killing and serum sensitivity. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26: 491-501.
 69. Kaatz GW, Seo SM, Lundstrom TS. Development of daptomycin resistance in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. En: 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, 1993 (abstract).
 70. Zeckel ML, Preston DA, Allen BS. *In Vitro* Activities of LY333328 and Comparative Agents against Nosocomial Gram-Positive Pathogens Collected in a 1997 Global Surveillance Study. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1.370-1.374.