

Oxazolidinonas y glucopéptidos

Carlos Pigrau

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Vall Hebron. Barcelona. España.

Se revisan la estructura química, la farmacocinética, el espectro de actividad, los mecanismos de acción, las resistencias, las indicaciones y los efectos adversos de dos grupos de antibióticos: oxazolidinonas (linezolid) y glucopéptidos. Las oxazolidinonas inhiben la síntesis proteica y los glucopéptidos la síntesis de la pared bacteriana. Su espectro de actividad va dirigido fundamentalmente contra microorganismos grampositivos, incluidos los multirresistentes. Linezolid se absorbe el 100% y puede administrarse por vía oral o intravenosa; tiene un metabolismo mixto, por lo cual no es necesario ajustar la dosis en la insuficiencia renal o hepática moderadas. Los glucopéptidos no se absorben por vía oral y se eliminan por vía renal (ajustar dosis en insuficiencia renal). Sus principales indicaciones son las infecciones por grampositivos multirresistentes, siendo linezolid, además, eficaz frente a enterococos resistentes a los glucopéptidos. Linezolid puede causar trombopenia si la duración del tratamiento es superior a 2 semanas. El principal efecto secundario de vancomicina es su nefrotoxicidad, y teicoplanina puede causar fiebre.

Palabras clave: Oxazolidinonas. Linezolid. Glucopéptidos. Vancomicina. Teicoplanina.

Oxazolidinones and Glycopeptides

We review the chemical structure, pharmacokinetics, antimicrobial spectrum, mechanisms of action and resistance, clinical use and adverse effects of oxazolidinones (linezolid) and glycopeptides. Oxazolidinones inhibit protein synthesis and glycopeptides cell wall synthesis. Antibacterial spectra cover grampositive pathogens, including multiresistant organisms. Linezolid has a 100% absorption and can be administered orally or intravenously; it is cleared by renal and hepatic routes, thus dose adjustments are not needed in moderate renal or hepatic failure. Oral absorption of glycopeptides is minimal. They are excreted by the kidneys

(dose adjustments are needed in renal failure). The main clinical indications are the treatment of infections caused by grampositive pathogens; linezolid is also useful for infections caused by glycopeptide-resistant enterococcal infections. Linezolid can cause thrombocytopenia when treatment lasted longer than two weeks. The main side effect of vancomycin is its nephrotoxicity and teicoplanin can cause fever.

Key words: Oxazolidinones. Linezolid. Glycopeptides. Vancomycin. Teicoplanin.

Oxazolidinonas

Las oxazolidinonas constituyen una nueva clase de antimicrobianos, con un mecanismo de acción distinto a los conocidos previamente, que se han introducido para hacer frente al creciente problema de la aparición de bacterias grampositivas multirresistentes a los antimicrobianos de los que se dispone en la actualidad (fundamentalmente *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecium*).

Clasificación y estructura química

El desarrollo de las oxazolidinonas se inició en 1987 por parte de los laboratorios EI du Pont al sintetizar dos moléculas bicíclicas, el DuP-721 y el DuP-105, que fueron abandonadas por problemas de toxicidad y de farmacocinética experimental. Posteriormente, a principios de la década de 1990, los laboratorios Pharmacia-Upjohn sintetizaron dos derivados exentos de toxicidad, con una estructura tricíclica, denominados eperezolid (PNU-1005929) y linezolid (PNU-100766), de los cuales el último ha sido recientemente comercializado y al cual nos referiremos en esta revisión¹⁻³. En fase de desarrollo están futuras oxazolidinonas, como el PNU-177553, VCR-3808, RWJ-334181 y AZD-2563.

Linezolid posee una estructura tricíclica (fig. 1) que sería la responsable de su actividad frente a los estafilococos resistentes a la meticilina. Además, posee anillos fluorados y grupos piperacínicos que potencian su actividad y un grupo morfolínico que aumenta su solubilidad y el perfil farmacocinético.

Farmacocinética¹⁻⁸

La absorción de linezolid es del 100%. Aunque los alimentos enlentecen ligeramente la absorción y la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) un 20%, el área bajo la curva (ABC) no se modifica con los mismos. Con 600 mg por vía oral la $C_{\text{máx}}$ es de 13 mg/l (21 mg/l en fase

Correspondencia: Dr. C. Pigrau.
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Vall Hebron.
Pº Vall Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: pigrau@hg.vhebron.es

Manuscrito recibido el 12-09-2002; aceptado el 18-12-2002.

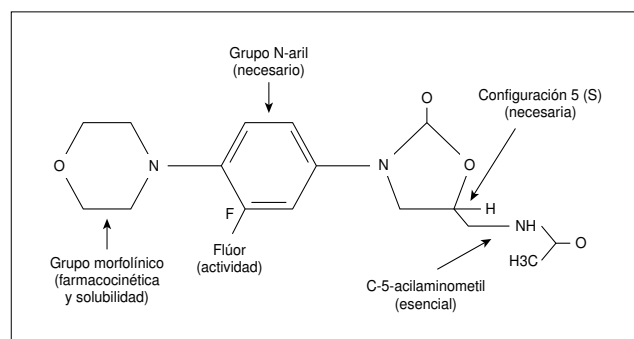


Figura 1. Estructura y función de linezolid.

TABLA 1. Actividad *in vitro* de linezolid frente a distintos patógenos

	CIM ₉₀ (mg/l)
<i>S. aureus</i>	
Sensibles a meticilina	1-4
Resistentes a meticilina	1-4
Estafilococos coagulasa negativa	
Sensibles a meticilina	1-4
Resistentes a meticilina	1-2
<i>S. pneumoniae</i>	
Sensibles a penicilina	1
Resistentes a penicilina	1
Streptococos beta-hemolíticos	2
<i>Enterococcus</i> spp.	
Sensibles a vancomicina	1-4
Resistentes a vancomicina	1-4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4-8
<i>Haemophilus influenzae</i>	4-16
<i>Legionella pneumophila</i>	4-16
<i>Eikenella corrodens</i>	16
Enterobacterias, <i>P. aeruginosa</i>	> 32
<i>Bacteroides fragilis</i>	2-4
<i>Clostridium difficile</i>	2
<i>Clostridium perfringens</i>	2
<i>Fusobacterium</i> spp.	1-8
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	2
<i>Listeria monocytogenes</i>	2
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1

Datos obtenidos a partir de las citas bibliográficas: 1, 4, 5, 12-14.
CIM₉₀: concentración inhibitoria mínima al 90%.

de equilibrio) y la mínima C_{min} de aproximadamente 4 mg/l. El ABC es de 90 mg/l para la dosis oral única y de 138 mg/l para dosis múltiples.

La vida media es de aproximadamente 5 h, el volumen de distribución de aproximadamente 50 l y la fijación a las proteínas plasmáticas del 30-35%.

El 60% del metabolismo se realiza por vía hepática, el 30% por vía renal y el 10% por heces. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal moderadas, pero no se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal o hepática graves. El fármaco se dializa, por lo cual se aconseja administrar una dosis posdialisis. No se aconseja su uso ni en la embarazada ni

en la lactancia, ya que no se dispone de información sobre su perfil de toxicidad en estas pacientes.

Linezolid difunde bien al sudor, la saliva, el músculo y los tejidos blandos^{5,6,9,10}. Respecto a la difusión pulmonar, las concentraciones en el epitelio alveolar tras 5 dosis de 600 mg de linezolid fueron de 64 mg/l, pero en las células alveolares no superó el valor de 2,2 mg/l¹¹. La penetración ósea es del 60%⁹, en el líquido cefalorraquídeo del 70%⁵ y en un modelo de meningitis en conejos la concentración meníngea fue del 38%, lo cual le confiere una potencial utilidad en estas infecciones.

Linezolid no induce ni inhibe las isoenzimas del citocromo P-450 y, por lo tanto, no interacciona con fármacos metabolizados por esta vía.

Tiene efecto postantibiótico de 3-4 h frente a estafilococos y estreptococos y algo inferior para enterococo^{1,6}.

Espectro de actividad^{1,4,12-14} (tabla 1)

Linezolid es activo frente a *S. aureus* (tanto cepas sensibles como cepas resistentes a meticilina, SARM) con una concentración inhibitoria mínima al 90% (CIM₉₀) que varía 1-4 mg/l según los distintos estudios^{1-4,12-14}. La CIM no se afecta por la resistencia a meticilina, ni a ciprofloxacino ni tampoco a los glucopéptidos, aunque se han estudiado pocos pacientes infectados por cepas con sensibilidad intermedia a estos últimos. Cabe destacar que el primer caso de infección por *S. aureus* resistente a vancomicina (CIM > 128 mg/l), recientemente descrito, mantenía la sensibilidad a linezolid¹⁵.

Linezolid es activo frente a cepas de estafilococos coagulasa negativos, tanto sensibles como resistentes a la meticilina con una CIM₉₀ de 1-4 mg/l; la sensibilidad se mantiene en las cepas resistentes a la teicoplanina.

Todos los estreptococos estudiados, incluidos *S. pyogenes* y *S. pneumoniae* son inhibidos por linezolid a concentraciones inferiores a 4 mg/l. La CIM₉₀ de linezolid para neumococo es de 1 mg/l y es independiente del patrón de resistencia del neumococo a betalactámicos y/o a macrólidos¹²⁻¹⁴.

Linezolid es activo frente a los enterococos, tanto *E. faecalis* como *E. faecium*, con independencia del patrón de resistencia a la ampicilina y a los glucopéptidos^{1,4,10-12}, con una CIM₉₀ entre 2-4 mg/l.

Aunque se han estudiado menos cepas, linezolid también es activo frente a otros grampositivos, tales *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp., *Listeria monocytogenes*, *Rhodococcus* sp., *Erysipelothrix rhusopathiae* y *Nocardia* spp.

Linezolid es poco activo frente a los gramnegativos. Las enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* son resistentes y la actividad frente a *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella* spp. (CIM₉₀ 4-16 mg/l) y *Neisseria* sp. es moderada.

Aunque se dispone de pocos estudios sobre su actividad sobre *Chlamydia* spp. y *Mycoplasma pneumoniae*, la actividad de linezolid frente a estos patógenos parece escasa^{1,4}, lo cual limita su uso en el tratamiento empírico de la neumonía adquirida en la comunidad.

Linezolid es activo frente a algunos anaerobios, como *Clostridium difficile*, *C. perfringens*, *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum* y *Prevotella* spp.^{1,4,6}.

Linezolid es activo frente a *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium complex* y micobacterias de crecimiento rápido, lo cual posibilita su utilización en pacientes con infecciones multirresistentes^{1,16}.

Como la mayoría de los antimicrobianos que inhiben la síntesis proteica, las oxazolidinonas son bacteriostáticas, aunque se comportan como bactericidas frente a *B. fragilis*, *C. perfringens* y algunas cepas de estreptococos.

Mecanismo de acción y resistencias

Las oxazolidinonas inhiben la síntesis proteica en una diana distinta a la de otros antimicrobianos. Se fijan a la subunidad 50S, en un lugar de fijación distinto al del cloranfenicol y lincosaminas, inhibiendo la formación del complejo de iniciación 70S^{1,2,4}. No inhibe la formación del complejo N-formilmethionina-ARN-T, ni la elongación, ni la terminación de la síntesis proteica.

In vitro, haciendo pases sucesivos de *S. aureus* y enterococo en placas con gradiente de moléculas, es difícil inducir la aparición de mutantes resistentes. La resistencia se produce por una mutación en el gen *23SrRNA* con lo cual se fija menos el antimicrobiano al ribosoma¹⁻⁴. En cepas estafilocócicas, enterocócicas y estreptocócicas que contienen genes de resistencia a cloranfenicol, tetraciclinas, lincosaminas, estreptograminas y macrólidos no se observó resistencia cruzada con linezolid.

Recientemente se ha observado el desarrollo de resistencias a linezolid, durante el tratamiento, en pacientes con infecciones enterocócicas^{1,17}. El perfil de paciente de riesgo es un trasplantado, con infección por *E. faecium* resistente a la vancomicina y afecto de un absceso drenado inadecuadamente o bien con infección de catéter y que ha recibido tratamiento prolongado con linezolid¹⁷.

Indicaciones clínicas y dosificación

La eficacia de linezolid se ha estudiado fundamentalmente en infecciones de piel y tejidos blandos, en neumonía y en infecciones por grampositivos multirresistentes.

Infecciones de piel y tejidos blandos

En infecciones no complicadas de tejidos blandos linezolid se ha comparado con claritomicina con tasas de curación similares (del 97% para *S. aureus*)¹⁸. En infecciones complicadas su eficacia se ha comparado con oxacilina-dicloxacilina con tasas de curación clínica y microbiológica prácticamente idénticas (91% para *S. aureus*)¹⁹.

Neumonía comunitaria

Linezolid (600 mg/12 h) se ha comparado con cefpodoxima por vía oral en un estudio y en otro con terapia secuencial por vía IV/oral utilizando ceftriaxona/cefepodoxima con unas tasas de curación clínica y erradicación microbiológica parecidas²⁰. Aunque en los pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica las tasas de erradicación fueron superiores al betalactámico. Creemos que estos datos deben ser interpretados con cautela, dado el escaso número de casos estudiados²¹.

Neumonía nosocomial

En un estudio a doble ciego, que incluía 396 pacientes, se ha comparado linezolid con vancomicina, añadiéndose aztreonam hasta excluir la infección por gramnegativos²². Las tasas de curación clínica fueron del 66% frente al 68% y la erradicación bacteriológica del 68% (15/23) frente al 78% (7/9). En la neumonía por SARM la erradicación bacteriológica fue del 65% para linezolid y del 72% para vancomicina.

Infecciones por microorganismos resistentes

Se ha estudiado la eficacia de linezolid frente a infecciones cutáneas, urinarias y bacteriemia por enterococos resistentes a la vancomicina (ERV). En un estudio a doble ciego se ha observado que la dosis de 600 mg/12 h era superior a la de 200 mg/12 h²³. En estudios compasivos de pacientes con diversas infecciones por microorganismos multirresistentes, fundamentalmente ERV y SARM, linezolid ha sido eficaz, con unas tasas de curación clínica de aproximadamente el 75% y de erradicación bacteriológica de alrededor del 80%^{1,4}.

La eficacia de linezolid en infecciones osteoarticulares, meningitis y endocarditis causadas por microorganismos multirresistentes, se basa en la publicación de casos clínicos aislados y en estudios en el modelo animal²⁴⁻²⁷. Aunque en un modelo experimental de osteomielitis por *S. aureus*, linezolid no fue superior al placebo, los recientes estudios que indican una buena penetración ósea⁹ y su eficacia en casos aislados obligan a ampliar la experiencia clínica en esta indicación.

Si bien linezolid tiene una aceptable penetración en el líquido cefalorraquídeo (LCR), y se han publicado casos de meningitis causadas por microorganismos multirresistentes curadas con este fármaco^{1,27} su limitada capacidad bactericida nos obliga a reservar este fármaco para aquellos pacientes para los que no se disponga de otras alternativas terapéuticas.

La experiencia con linezolid en el tratamiento de la endocarditis es escasa y se basa en la publicación de casos aislados^{28,29}. La limitada capacidad bactericida del fármaco, y la publicación de unas tasas de erradicación bacteriológica de sólo el 50% en 32 endocarditis causadas por ERV o por SARM²⁹ son motivo de preocupación y limitan, de momento, la utilización de este fármaco en esta indicación.

Otras indicaciones

La actividad de linezolid *in vitro* y en el modelo animal frente a *M. tuberculosis* y a las micobacterias atípicas^{1,4,25} y la publicación de casos aislados de difícil tratamiento, con respuesta favorable al mismo³⁰, abren una vía para el estudio del fármaco en este proceso y en el tratamiento de pacientes con micobacterias multirresistentes.

Linezolid se ha utilizado para erradicar la colonización nasal de *S. aureus*, aunque el efecto erradicador parece transitorio¹.

El elevado coste del fármaco es una posible limitación de su uso en algunas de las indicaciones. En el paciente alérgico a los betalactámicos, con neumonía adquirida en la comunidad, se dispone de otras alternativas más válidas (cetólidos, fluoroquinolonas con actividad antineumocócica), ya que en la etiología se implican

TABLA 2. Farmacocinética de vancomicina y teicoplanina

	Vancomicina	Teicoplanina
Absorción oral	Mala	Mala
Pico sérico (mg/l) vía IV	20-50	20 ≥ 120
Valle (mg/l)	5-12	4-8
Vida media	6-8 h	> 70 h
Administración intramuscular	No	Sí
Unión a proteínas	30%	90%
Eliminación renal	90%	80%
Penetración en tejidos	Buena	Buena
Penetración en LCR	Mala	Mala
Penetración ósea	15-20%	15-20%
Eliminación fecal (vía IV)	Mala	Mala

IV: intravenosa; LCR: líquido cefalorraquídeo.

patógenos respiratorios (p. ej., *Mycoplasma pneumoniae*), sobre los cuales linezolid es poco activo. En las infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos por microorganismos sensibles existen numerosas opciones terapéuticas (betalactámicos, macrólidos, clindamicina, fluorquinolonas y cotrimoxazol) y linezolid debería reservarse el tratamiento de infecciones graves causadas por microorganismos multirresistentes.

En las infecciones por *E. faecium* resistente a la vancomicina, linezolid sería preferible a quinupristina/dalfopristina por su buena tolerancia y la posibilidad de la utilización de la vía oral. En las otras infecciones enterocócicas sería la alternativa en caso de alergia o resistencia al betalactámico y toxicidad inaceptable al glucopéptido, ya que en las infecciones causadas por *E. faecalis* no puede emplearse quinopristina/dalfopristina por su escasa actividad.

En las infecciones por SARM, linezolid debería considerarse en aquellos casos que presenten toxicidad (insuficiencia renal) o una respuesta pobre a los glucopéptidos y, entre ellas, las infecciones por *S. aureus* con sensibilidad intermedia a los glucopéptidos (GISA). En algunos de estos procesos (infecciones cutáneas, osteoarticulares, etc.), cotrimoxazol, asociado o no a rifampicina, podría ser una buena alternativa si el microorganismo es susceptible.

Puesto que linezolid es un agente bacteriostático para muchos de los patógenos, se requiere más experiencia para indicarlo en infecciones como la endocarditis, la meningitis y en pacientes inmunodeprimidos. La discordancia entre su ineficacia en el modelo animal y su buena penetración ósea y los satisfactorios resultados clínicos iniciales, obligan a ampliar la experiencia en este campo.

Por último, la disposición de linezolid en formulación oral podría utilizarse como terapia secuencial al glucopéptido en el tratamiento de infecciones por grampositivos, reduciendo los riesgos de una cateterización y una estancia prolongadas; sin embargo, esta estrategia no ha sido bien estudiada. En un trabajo reciente comparando linezolid con vancomicina en el tratamiento de infecciones causadas por SARM, se observó que con linezolid se reducían los días de estancia hospitalaria y los costes³¹.

La dosificación es de 600 mg cada 12 h tanto en la formulación oral como en la intravenosa. No es necesario ajustar la dosis por sexo ni edad, excepto en niños de

menos de 5 años en los cuales se ha sugerido aumentar la dosis pediátrica de 10 mg/kg/12 h a 10 mg/kg/8 h.

Efectos adversos

Linezolid es un fármaco bien tolerado. La intolerancia gastrointestinal, la erupción cutánea y la cefalea son los efectos secundarios más comunes. La reacción adversa más importante es la trombopenia que afecta al 3% de los pacientes^{1,3}. Esta complicación se observa en pacientes que reciben el tratamiento durante más de 2 semanas, por lo cual se recomienda realizar determinaciones de plaquetas en enfermos que reciben pautas prolongadas. La trombopenia es reversible al retirar el fármaco.

Aunque inicialmente existió preocupación por la interacción de las oxazolidinonas sobre monoaminoxidasa, el efecto inhibitor de linezolid es débil y no se han detectado efectos adversos importantes. No obstante, se aconseja evitar la ingesta de elevadas cantidades de alimentos ricos en tiramina. Linezolid tiene una potencial interacción con fármacos adrenérgicos y serotoninérgicos y puede aumentar la respuesta presora cuando se administra conjuntamente con dopamina o adrenalina. También puede causar un síndrome serotoninérgico (hiperpirexia y alteraciones de la función cognitiva) cuando se administra con agentes serotoninérgicos, como por ejemplo con los inhibidores de la recaptación de serotonina¹.

En el embarazo, linezolid se ha clasificado como categoría C y sólo se utilizará si el beneficio justifica el riesgo potencial. No se aconseja su administración en la lactancia, ya que no se disponen de estudios sobre su toxicidad.

Glucopéptidos

Los glucopéptidos son antibióticos que actúan sobre la pared bacteriana, inhibiendo la síntesis del peptidoglucano, y se han empleado desde hace casi 50 años, fundamentalmente para el tratamiento de infecciones por microorganismos grampositivos³²⁻³⁴.

Clasificación y estructura química

Los glucopéptidos son moléculas de estructura compleja que contienen un heptapéptido como estructura central. En la actualidad se dispone para su uso de *vancomicina*, identificada en 1956 en Borneo a partir de un actinomiceto del suelo denominado actualmente *Amycalaptosis orientalis*; de *teicoplanina*, un producto de fermentación de *Actinoplanes teichomyceticus* de estructura similar a la vancomicina, pero con sustituciones a nivel de los aminoácidos aromáticos; y de *avoparcina*, que se utiliza en algunos países en la ganadería para promover el crecimiento animal. Se están desarrollando nuevos glucopéptidos, como el *Ly333328*, cuya principal característica es el poseer una mayor actividad sobre los microorganismos grampositivos, y entre ellos los multirresistentes, incluidos los enterococos resistentes a la vancomicina³⁵.

Farmacocinética³²⁻³⁴

Los principales parámetros farmacocinéticos de los glucopéptidos se muestran en la tabla 2. Por su mala absorción no pueden utilizarse en el tratamiento de

infecciones sistémicas. Vancomicina no debe administrarse por vía intramuscular, ya que produce necrosis muscular.

Los valores séricos de teicoplanina en dosis a 6 mg/kg son superiores si la administración se realiza por vía intravenosa que por vía intramuscular. Ambos fármacos se eliminan por vía renal, por lo que deberá ajustarse la dosis en el paciente con insuficiencia renal, sobre todo cuando se administra vancomicina por su toxicidad renal, aconsejándose la monitorización de las concentraciones séricas. Ambos fármacos no se dializan, por lo que no es necesario administrar dosis suplementarias.

La escasa penetración al sistema nervioso central (SNC) limita seriamente su uso en el tratamiento de la meningitis, por lo que en caso de necesidad debe administrarse la vancomicina por vía intratecal. Aunque el porcentaje de penetración al hueso es similar en ambos glucopéptidos (15-20%), los niveles de teicoplanina alcanzados en el hueso son más elevados, ya que los niveles séricos también son superiores. Por otro lado, las infecciones osteoarticulares requieren un tratamiento prolongado, por lo que es preferible utilizar teicoplanina debido a su menor toxicidad.

La eliminación fecal de los glucopéptidos, cuando se administran por vía parenteral, es escasa, por lo cual en la diarrea por *C. difficile* es preferible la administración del glucopéptido por vía oral.

Los glucopéptidos no tienen interacciones con fármacos metabolizados por la vía del citocromo P-450.

Espectro de actividad³²⁻³⁴

Los glucopéptidos son activos frente a cocos y bacilos grampositivos (estafilococos, estreptococos), incluidos algunos anaerobios. Frente a *S. aureus* la actividad de vancomicina y teicoplanina es similar, e incluye a los SARM; teicoplanina es menos activa frente algunos estafilococos plasmocoagulasa negativos (*S. haemolyticus* y otras especies), pero más activa frente a los estreptococos. La descripción en los últimos años de *E. faecium* resistentes a glucopéptidos y de SARM resistentes y con sensibilidad intermedia a la vancomicina puede cambiar el espectro de actividad de estos fármacos, si se extiende la difusión de éstos.

Los glucopéptidos son activos sobre *L. monocytogenes*, *Bacillus* spp., bacterias corineformes, algunos *Actinomices* y entre los anaerobios, sobre *Clostridium* spp., incluido *C. difficile* y *Peptostreptococcus*.

Los glucopéptidos son inactivos frente a los gramnegativos, *Rickettsias*, *Chlamydia* y *Mycobacterium*.

Mecanismo de acción y resistencias

Vancomicina y teicoplanina tienen un mecanismo de acción similar. Actúan sobre la segunda fase de la síntesis de la pared de la bacteria, inhibiendo la formación del peptidoglucano. Su mecanismo de acción es distinto al de las penicilinas y cefalosporinas, las cuales actúan inhibiendo la tercera fase de la síntesis de la pared bacteriana, lo cual explica la ausencia de resistencias cruzadas entre los glucopéptidos y los betalactámicos^{32,33}. Los glucopéptidos también alteran la permeabilidad de la membrana citoplasmática de los protoplastos y pueden alterar la síntesis del ARN. Estos mecanismos de acción

múltiples pueden explicar la baja tasa de resistencias en la mayoría de microorganismos grampositivos.

Los glucopéptidos son bactericidas sobre bacterias en fase de división, excepto frente a enterococo y frente a las cepas de estafilococo tolerantes en los cuales el efecto sería bacteriostático. El Ly 333328, un glucopéptido, aún en fase de investigación, es mucho más activo frente a enterococo y tiene una acción bactericida sobre este microorganismo³⁵. Los glucopéptidos tienen efecto postantibiótico de aproximadamente 2 h.

La aparición de enterococos con elevado grado de resistencia a la vancomicina se describió por primera vez en Inglaterra en 1988. Posteriormente, este fenómeno se comunicó en otros países, y su incidencia aumentó de forma notable, alcanzando cifras del 50% en algunos hospitales de Estados Unidos. Ello coincidió con el incremento de la administración de vancomicina para el tratamiento de las infecciones por SARM y la utilización, en algunos países, como por ejemplo Japón, de avoparcina en la ganadería³⁶. La mayoría de los enterococos resistentes a glucopéptidos pertenecen a la especie *E. faecium*, aunque también se han descrito en otras especies.

La resistencia de los enterococos a los glucopéptidos se ha dividido clásicamente en tres fenotipos: VanA, VanB y VanC, atendiendo al grado de resistencia, inducción y transferencia de resistencia a vancomicina y teicoplanina.

El fenotipo VanA confiere elevada resistencia a vancomicina y teicoplanina. La resistencia es inducible y puede localizarse en plásmidos y ser transferible, *in vitro*, a otros grampositivos como estreptococos del grupo *viridans* y *S. aureus*, implicando ello un riesgo de diseminación de este tipo de resistencia. Recientemente se ha descrito, en Estados Unidos, un paciente afectado de bacteriemia por SARM originada en un catéter, cuyo microorganismo era resistente a vancomicina y teicoplanina (concentración inhibitoria mínima [CIM] > 128 mg/l). El paciente tenía una úlcera crónica infectada por SARM y *E. faecalis* el cual era resistente a la vancomicina y a la teicoplanina (gen *vanA*). Posteriormente se confirmó que el SARM aislado contenía el gen *vanA* de resistencia de enterococo, lo cual sugiere una transferencia del mecanismo de resistencia entre ambos microorganismos¹⁵.

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

El fenotipo VanC, descrito fundamentalmente en *E. gallinarum* y en otras especies, presenta unos niveles bajos de resistencia a vancomicina (CIM, 8-32 mg/l) pero mantiene la sensibilidad a teicoplanina. El gen *vanC* es cromosómico, constitutivo y no transmisible.

Se han descrito otros fenotipos de resistencia (VanD, VanE, VanG) caracterizados por conferir bajos niveles de resistencia a vancomicina y sensibilidad a la teicoplanina³⁷. Recientemente se ha caracterizado un nuevo gen de resistencia constitutiva, denominado *vanD4*, resistente a vancomicina pero sensible a teicoplanina, distinto a los anteriormente descritos *vanD1* y *vanD3*³⁸; además, en un modelo experimental de

endocarditis, se ha demostrado el fracaso terapéutico de los glucopéptidos en esta situación.

En 1996, se describió en Japón la primera cepa de *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina (MIC 8-16 mg/l)³⁹. Estas cepas se denominaron inicialmente VISA (*vancomycin intermediate Staphylococcus aureus*). Posteriormente, el fenómeno se extendió a otros países, comprobándose asimismo, una disminución de la sensibilidad a teicoplanina, por lo que se introdujo el término GISA (*glycopeptide intermediate S. aureus*). Este fenómeno se observa fundamentalmente en pacientes dializados, por lo general con numerosas infecciones de catéter, y que han recibido pautas repetidas de glucopéptidos. El mecanismo de resistencia es mal conocido y no está relacionado con el gen *vanA* de *Enterococcus*. En estas cepas resistentes se produce una alteración de la estructura del peptidoglucano que determina un secuestro del glucopéptido, impidiendo su unión sobre los restos de D-alanina-D-alanina, diana de actuación de este grupo de antibióticos³⁷. También se ha observado que las cepas GISA presentan un aumento de la expresión de las PBP2 y/o 2³⁷.

Indicaciones clínicas y dosificación

Los glucopéptidos deben ser antibióticos de uso restringido. Sus principales indicaciones son:

1. Tratamiento de las infecciones graves por microorganismos grampositivos con resistencia a betalactámicos, como infecciones por SARM, estafilococos plasmocoagulasa negativos resistentes a la meticilina, infecciones por corinebacterias multirresistentes, etc.

2. Tratamiento de infecciones graves por grampositivos en pacientes con alergia clara a betalactámicos. Debe recordarse que la alergia cruzada con cefalosporinas es inferior al 5%, y en pacientes con endocarditis y alergia leve a penicilina se ha administrado cefazolina con buenos resultados. Por otro lado, se ha demostrado que en la endocarditis por *S. aureus* sensible a meticilina, la respuesta a los betalactámicos es superior a la vancomicina³².

3. Colitis pseudomembranosa por *C. difficile*, como alternativa al metronidazol, que es el fármaco de elección.

4. Profilaxis de endocarditis en paciente alérgico a betalactámicos.

5. Profilaxis de implantación de cuerpos extraños (sólo en hospitales con una tasa de incidencia de infecciones por SARM muy elevada).

Aunque los glucopéptidos se han considerado los fármacos de elección para las infecciones por estafilococos resistentes a la meticilina, deben realizarse una serie de consideraciones sobre su utilización en esta indicación. En la endocarditis por SARM, las tasas de respuesta no son idóneas, por lo que se han utilizado asociados a aminoglucósidos y/o rifampicina, aunque en la actualidad se desconoce la eficacia real de esta asociación³² y, si ésta es superior a linezolid. Por otro lado, en esta indicación la eficacia de la vancomicina parece superior a la de la teicoplanina administrada en dosis convencionales.

En la endocarditis por estafilococos coagulasa negativos resistentes a meticilina la combinación de vancomicina, aminoglucósido y rifampicina se ha considerado el

tratamiento de elección, al haberse demostrado sinergia entre los fármacos.

En las infecciones del SNC causadas por grampositivos resistentes, debido a la mala penetración de los glucopéptidos, deberían considerarse otras alternativas terapéuticas como cotrimoxazol (si el microorganismo es sensible) o bien administrar la vancomicina por vía intratecal.

En las infecciones osteoarticulares, que generalmente requerirán un tratamiento prolongado, la teicoplanina resulta preferible por su menor toxicidad, vida media más prolongada (lo cual comporta una sola administración al día) y por la posibilidad de utilizar la vía intramuscular. El cotrimoxazol, asociado a rifampicina, dada la buena difusión ósea de ambos fármacos, probablemente sería el tratamiento de elección en esta indicación, si el estafilococo es sensible a los mismos.

En las infecciones de piel y tejidos blandos por SARM, cotrimoxazol ha demostrado su utilidad y podría ser de elección en cepas sensibles, sobre todo si el paciente es tratado en régimen ambulatorio. Linezolid, como se ha comentado anteriormente, podría utilizarse como terapia secuencial al glucopéptido, al permitir el tratamiento ambulatorio del paciente por vía oral.

Los glucopéptidos son la alternativa a los betalactámicos en el tratamiento de infecciones estreptocócicas y enterocócicas. Se ha demostrado sinergia con aminoglucósidos, por lo cual se ha utilizado esta asociación en el tratamiento de la endocarditis.

El incremento de enterococos resistentes a vancomicina, que en algunos hospitales de Estados Unidos supera el 50%, la descripción de los SARM con heterorresistencia a los glucopéptidos y la reciente publicación de un SARM con resistencia a la vancomicina nos obligan a restringir el uso de los glucopéptidos, tanto como factores de crecimiento en animales (avoparcina) como en el ser humano. En este sentido pensamos que deben aplicarse las pautas del Center for Disease Control (CDC) recomendadas para evitar la diseminación de los enterococos resistentes a la vancomicina⁴⁰. Se consideró inapropiado el uso de glucopéptidos en las siguientes situaciones:

1. Profilaxis quirúrgica sistemática.

2. Terapia empírica de la neutropenia febril, excepto si hay sospecha de infección por grampositivos (p. ej., exudado purulento en el punto de inserción del catéter). En el paciente neutropénico febril, diversos estudios aleatorizados han demostrado que no desciende la morbilidad ni la mortalidad cuando se administra vancomicina como terapia inicial³².

3. Tratamiento de un solo hemocultivo positivo a estafilococo plasmocoagulasa negativo.

4. Tratamiento empírico continuado de una supuesta infección sin evidencia de cultivos positivos.

5. Profilaxis de la infección o colonización de catéteres intravasculares.

6. Descontaminación intestinal selectiva.

7. Erradicación de la colonización por SARM.

8. Tratamiento inicial de la colitis por *C. difficile*.

9. Profilaxis rutinaria de los recién nacidos de bajo peso.

10. Profilaxis rutinaria de los pacientes en diálisis.

11. Elección terapéutica por comodidad (1 dosis cada 3-7 días) en el paciente con insuficiencia renal terminal con infección por grampositivos.

12. Aplicación o irrigación tópica.

La consideración de estas recomendaciones esperamos que evite en un futuro la diseminación del fenómeno de la resistencia de los grampositivos en nuestro medio.

La dosis habitual de vancomicina es de 15 mg/kg cada 12 h (habitualmente 1 g cada 12 h) administrada por vía intravenosa, disuelta en 100-250 ml de suero glucosado o fisiológico, durante un mínimo de 1 h para evitar el "síndrome del hombre rojo". La dosis en niños es: < 1 semana, 15 mg/kg cada 12 h; de 8 a 30 días, 15 mg/kg cada 8 h; > 30 días, 10 mg/kg cada 6 h.

La dosis de vancomicina debe ajustarse en el paciente con insuficiencia renal. La vancomicina no se dializa con los sistemas clásicos de hemodiálisis y, por lo tanto, no se requiere dosis posdiálisis. Aunque en pacientes en diálisis renal se aconsejó inicialmente una dosis de 1 g semanal, cuando se utilizan membranas de alto flujo o sistemas de hemodiafiltración continua, la eliminación de vancomicina es más elevada, por lo que se aconseja monitorizar los niveles del fármaco a los 3 días para establecer la dosis necesaria.

Dado que el margen terapéutico-toxicidad es estrecho, se aconseja monitorizar los niveles de vancomicina en los pacientes con insuficiencia renal, en situaciones con alteración en el filtrado glomerular como sucede en los pacientes ancianos, en pacientes críticos, en obesos, en pacientes con anasarca, en la insuficiencia hepática y siempre que se utilicen dosis elevadas del fármaco. También se recomienda la monitorización en los niños, en drogadictos por vía parenteral, y en los grandes quemados, ya que en esta situación el aclaramiento del antibiótico puede ser superior y los niveles inferiores.

En pacientes sometidos a cirugía cardiopulmonar y con función renal normal, se administrará una dosis poscirugía de 10 mg/kg, ya que los niveles descienden como consecuencia de la dilución³³.

La monitorización de las concentraciones debe ajustarse para mantener un pico entre 20-40 mg/l y un valle entre 5-10 mg/l.

Por vía intratecal la dosis de vancomicina es de 10-20 mg/día.

En los pacientes con colitis por *C. difficile* la dosis de vancomicina por vía oral es de 125-500 mg/6 h.

Teicoplanina puede administrarse por vía intramuscular o intravenosa, lo cual posibilita el tratamiento en régimen ambulatorio de pacientes con infecciones no graves o en fase de resolución (piel y tejidos blandos, osteoarticulares, etc.).

La dosis habitual de teicoplanina es de 6 mg/kg cada 12 h durante 3 dosis y después seguir con 6 mg/kg/día, tanto si se administra por vía intramuscular como por vía intravenosa. En las infecciones cutáneas y urinarias, la dosis de mantenimiento puede reducirse a 3 mg/kg/día. En infecciones graves o de difícil tratamiento (sepsis, osteomielitis) se aconsejan dosis de 10-12 mg/kg/día. Los pacientes con endocarditis pueden requerir dosis superiores (20 mg/kg/día), y se aconseja realizar determinaciones hasta conseguir un valle superior a 20 mg/l.

En pacientes con insuficiencia renal se aconseja la misma dosis durante los primeros 4 días y posteriormente se reduce a la mitad si el aclaramiento de creatinina se sitúa entre 40-60 ml/min y a una tercera parte si el aclaramiento es inferior a 40 ml/l.

Para el tratamiento de la colitis por *C. difficile* se aconseja una dosis oral de teicoplanina de 100 mg cada 12 h⁴¹.

Efectos adversos

Vancomicina

La infusión rápida de vancomicina (< 60 min) puede desencadenar el denominado "síndrome del hombre rojo", que se caracteriza por la aparición de prurito y eritema de predominio en cuello y parte alta del tronco acompañados ocasionalmente de hipotensión y de forma excepcional de paro cardíaco. El síndrome se ha relacionado con la liberación de histamina de los basófilos y células cebadas, y puede evitarse enlenteciendo la perfusión de la vancomicina y administrando un antihistamínico^{32,33}.

La aparición de flebitis es frecuente (10%) si se administra el fármaco por una vía periférica.

La nefrotoxicidad es en la actualidad poco frecuente tras la introducción de preparados más purificados y la determinación de concentraciones séricas del fármaco. La nefrotoxicidad se incrementa en pacientes con tratamientos prolongados, niveles en el valle por encima de 10 mg/l, en pacientes en los cuales pueda estar disminuido el filtrado glomerular como sucede en los ancianos, y/o en los que reciben concomitantemente otros fármacos nefrotóxicos como anfotericina B, aminoglucósidos, ciclosporina, cisplatino o diuréticos de asa.

La ototoxicidad es actualmente excepcional y se ha relacionado con niveles séricos elevados del fármaco (pico superiores a 50 mg/l).

La vancomicina puede producir trombopenia y/o neutropenia, generalmente reversibles tras la retirada del fármaco.

Teicoplanina

La teicoplanina tiene menos efectos secundarios que la vancomicina. La flebitis es poco frecuente y el síndrome del hombre rojo, la ototoxicidad y la nefrotoxicidad, excepcionales. También puede producir neutropenia y/o trombopenia reversibles al retirar el antibiótico.

No es infrecuente que pueda causar fiebre, cuya incidencia es del 2% con dosis bajas (3 mg/kg) y hasta del 8% si se administran dosis de 20 mg/kg/día.

El elevado coste del fármaco puede limitar algunas de las indicaciones de este antibiótico.

Los glucopéptidos pertenecen a la categoría C y, por lo tanto, debería evitarse su uso en el embarazo si existen otras alternativas terapéuticas.

Bibliografía

1. Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinone antibiotics. Lancet 2001; 358:1975-82.
2. García de Lomas J, Gimeno C, Esteban E. Las oxazolidinonas: Una nueva clase de antimicrobianos. Enf Infecc Microbiol Clin 2002;1(Supl 1):8-14.
3. Fung HB, Kirschenbaum HL, Oofeitimi BO. Linezolid: An oxazolidinone antimicrobial agent. Clinical Therapeutics 2001;23:356-91.
4. Clemett D, Markham A. Linezolid. Drugs 2000;59:815-30.
5. Perry M, Jarvis B. Linezolid. Drugs 2001;61:525-52.

6. Mensa J, Soriano A, García E, Moreno-Martínez A. Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de linezolid. En: Infecciones por grampositivos. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2002;1(Supl 1):20-3.
7. Norrby R. Linezolid- a review of the first oxazolidinone. *Exp Opin Pharmacother* 2001;2:293-302.
8. Kaatz G, Ryback MJ. Oxazolidinones: New players in the battle against multiply resistant Gram-positive bacteria. *Emerging Drugs*; 2001;6:1-3
9. Lovering AM, Hang J, Banister GC, Lankester BJ, Brown JH, Navendra G, et al. Penetration of linezolid into bone, fat, muscle and haematoma of patients undergoing routine hip replacement. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:73-7.
10. Gee T, Ellis R, Marshall G, Andrews J, Ashby J, Wise R. Pharmacokinetics and tissue penetration of linezolid following multiple oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1843-46.
11. Conte JR, Golen JA, Kipps JE, et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, Septiembre 17-20, 2000;21.
12. Gemmell CG, on behalf of participant investigators in France, Germany, Holland, Spain, Italy, Sweden and the UK. Susceptibility of a variety of clinical isolates to linezolid: A European inter-country comparison. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:47-52.
13. Cercenado E, García-Garrote F, Bouza E. In vitro activity of linezolid against multiply resistant Gram-positive clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:77-81.
14. Henwood CJ, Livermore DM, Johnson AP, James D, Warner M, Gardiner A. Susceptibility of Gram-positive cocci from 25 UK hospitals to antimicrobial agents including linezolid. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:931-40.
15. CDC. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin-United States 2002. *MMWR* 2002;51:565-67.
16. Wallace RJ, Brown-Elliott BA, Ward SC, Crist CJ, Mann LB, Wilson RW. Activities of linezolid against rapidly growing mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:764-67.
17. Gonzales RD, Schreckenber PC, Graham MB, Keikar S, Denbesten K, Quin JP. Infections due to vancomycin resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid. *Lancet* 2001;357:1179.
18. Duwall SE, Bruss JB, McConnell-Martin MA. Comparison of oral linezolid to oral clarithromycin in the treatment of uncomplicated skin infections. Results from a multinational phase III trial. 9th International Congress on Infectious Diseases. Buenos Aires, 2000; Abs 80.005.
19. Stevens DL, Smith LG, Bruss JB, McConnell-Martin MA, Duvall SE, Todd WM, et al. Randomized comparison of linezolid (PNU-100766) versus oxacillin-dicloxacillin for the treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44: 3408-13.
20. Pfoeffe. Emerging therapies for serious grampositive bacterial infections a focus on linezolid. *Clin Infect Dis* 2000;31(S4):144-9.
21. Cammarata SK, Hempshall KA, Timm JA, Todd WM, Oliphant TH, Hafkin B. Linezolid is superior to cephalosporins in treatment of patients with bacteremic *S. pneumoniae* community acquired pneumoniae. *Am J Resp Crit Care Med* 2000;161(Suppl 2): 654A.
22. Rubinstein E, Cammarata SK, Oliphant TH, Wunderink R, Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group. Linezolid versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001;32:402-12.
23. Hartman CS, Leach TS, Kaja RW, et al. Linezolid in the treatment of vancomycin-resistant enterococcus: A dose comparative, multicenter phase III trial. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, 2000;488(Abs 2235).
24. Till M, Wixson RL, Portel E. Linezolid treatment for osteomyelitis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Clin Infect Dis* 2002;34:1412-14.
25. Bouza E, Muñoz M. Posibles indicaciones futuras de linezolid. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2002;1(Supl 1):54-8.
26. Patel R, Piper K, Rouse M, Steckelberg JM. Linezolid therapy of *Staphylococcus aureus* experimental osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3438-40.
27. Zeana C, Kubin CJ, Della-Lata P, Hammer SM. Vancomycin resistant *Enterococcus faecium* meningitis successfully managed with linezolid: Case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;33:477-82.
28. Babcock HM, Ritchie DJ, Christiansen E, Starlin R, Little R, Stanley. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus* endocarditis with oral linezolid. *Clin Infect Dis* 2001;32:1373-75.
29. Dresser LD, Birmingham MC, Karchemer AW, Rayner CR, Flavin SM, Schentag JJ. Results of treating infective endocarditis with linezolid. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, 2000;488(Abs 2239).
30. Brown-Ell B, Wallace RJ, Blinkhorn R, Crist C, Mann L. Successful treatment of disseminated *Mycobacterium quelonae* infection with linezolid. *Clin Infect Dis* 2001;33:1433-4.
31. Li Z, Wilke RJ, Pinto L, Rittenhouse BE, Rybak MJ, Pleil AM, Crouch CW, et al. Comparison of length of hospital stay for patients with known or suspected methicillin-resistant *Staphylococcus* species infection treated with linezolid or vancomycin: A randomized, multicenter trial. *Pharmacotherapy* 2001;21:263-74.
32. Monroe SG, Polk R. Teicoplanin. En: Yu VL, Merigan TC, Barrier SL, editors. *Antimicrobial therapy and Vaccines*. Baltimore: William and Wilkins, 1999;978-81.
33. Fekety R. Vancomycin, teicoplanin and the streptogramins: quinupristin-dalfopristin. En: Mandell DG, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; 382-92.
34. Felmingham D. Glycopeptides. En: Ogrady F, Lambert P, Finch RG, Greenwood D, editors. *Antibiotic and Chemotherapy: Anti-infective agents and their use in therapy*. 7th ed. New York: Churchill Livingstone, 1997;363-8.
35. Zeckel ML, Preston DA, Allen B. *In vitro* activities of Ly333328 and comparative agents against nosocomial gram-positive pathogens collected in a 1997 global surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1370-74.
36. Iwen PC, Kelly DM, Linder J, Hinrichs SH, Domínguez EA, Rupp ME, et al. Change in the prevalence and antibiotic resistance of *Enterococcus* species isolated from blood cultures over a year period. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:494-5.
37. Torres C. Lectura interpretada del antibiograma en cocos grampositivos. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2002;20:354-64.
38. Depardieu F. Characterization of Van-D type vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. 41th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago 2001;96 (Abs 10/96).
39. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kawasaki S, Hosoda Y, Hori S, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997;350:1670-73.
40. Centers for disease control and prevention. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *MMWR* 1994;44(RR 12-16).
41. Brogden RN, Peter DH. Teicoplanin: A reappraisal of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994;47:823-54.

ANEXO 1. Actualización en antimicrobianos: oxazolidinonas y glucopéptidos

1. En relación a linezolid señale la respuesta falsa:

- a) Tiene una buena absorción oral.
- b) Deben ajustarse las dosis en la insuficiencia renal moderada.
- c) Pertenece a la categoría C del embarazo.
- d) Tiene efecto postantibiótico.
- e) No induce ni inhibe las enzimas de la citocromo P-450.

2. Linezolid tiene buena actividad frente a los siguientes patógenos, excepto:

- a) *Staphylococcus aureus*.
- b) Enterococos resistentes a la vancomicina.
- c) *Corynebacterium* spp.
- d) Micobacterias.
- e) *Mycoplasma pneumoniae*.

3. El mecanismo de acción de linezolid es:

- a) Inhibe la síntesis de peptidoglucano.
- b) Actúa sobre la ADN-girasa.
- c) Inhibe las proteínas fijadoras de penicilinas.
- d) Inhibe la síntesis proteica impidiendo la formación del complejo de iniciación 70S.
- e) Inhibe la síntesis proteica fijándose a la subunidad 30S.

4. ¿En cuál de las siguientes situaciones cree que es poco recomendable la utilización de linezolid?

- a) Tratamiento empírico de la neumonía de la comunidad.
- b) Neumonía nosocomial por *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM).
- b) Bacteriemia por enterococo resistente a la vancomicina.
- b) Infección complicada de piel y tejidos blandos causada por grampositivos multirresistentes en paciente con insuficiencia renal.
- b) Sepsis de catéter por SARM en paciente con insuficiencia renal moderada.

5. De los siguientes efectos adversos relacionados con linezolid, ¿cuál se observa con mayor frecuencia?

- a) Insuficiencia renal.
- b) Hepatitis tóxica fulminante.
- c) Trombopenia.
- d) Aplasia medular.
- e) Convulsiones.

6. En relación a la farmacocinética de los glucopéptidos, señale la respuesta falsa:

- a) La penetración al líquido ceforraquídeo (LCR) de teicoplanina es mala.
- b) La absorción oral de ambos glucopéptidos (teicoplanina y vancomicina) es mala.
- c) El metabolismo es fundamentalmente por vía renal.
- d) Administrados por vía intravenosa tienen una buena eliminación por heces.
- e) La vida media de teicoplanina es superior a la de la vancomicina.

7. Los glucopéptidos son inactivos frente a:

- a) *Staphylococcus*.
- b) *Streptococcus*.
- c) *Corynebacterium*.
- d) *Mycoplasma*.
- e) *Listeria*.

8. En un enterococo con resistencia elevada a la vancomicina y a la teicoplanina el mecanismo de resistencia más probable es:

- a) Fenotipo VanA.
- b) Fenotipo VanB.
- c) Fenotipo VanC.
- d) Fenotipo VanD.
- e) Mecanismo de eflujo.

9. ¿En cuál de las siguientes situaciones no sería la vancomicina el tratamiento de elección?

- a) Neumonía nosocomial por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM).
- b) Sepsis de catéter por enterococo en paciente con alergia grave a los betalactámicos.
- c) Profilaxis de endocarditis en paciente alérgico a los betalactámicos.
- d) Colitis por *Clostridium difficile*.
- e) Sepsis de catéter por SARM.

10. En relación al “síndrome del hombre rojo” y los glucopéptidos, ¿cuál de las siguientes respuestas es falsa?

- a) La incidencia es superior con vancomicina.
- b) Se relaciona con la velocidad de infusión del fármaco.
- c) El mecanismo del efecto secundario es de tipo alérgico mediado por IgE.
- d) Las lesiones predominan en cuello y parte superior del tronco.
- e) Puede cursar con hipotensión.

Nota: Las respuestas de las preguntas están en la página 167.