

Glicopéptidos

Dr. JOSÉ GUNDIÁN GONZÁLEZ-PIÑERA,¹ Dr. JESÚS BARRETO PENIÉ,² Dr. MIGUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ,³
Dr. ANDRÉS MACHADO REYES,⁴ Dr. EMILIO MORA¹ y Dr. MANUEL LESCAY¹

RESUMEN

Con el descubrimiento de la vancomicina y con ella el surgimiento de la familia de los glicopéptidos se aumentó la eficacia en el tratamiento contra los gérmenes grampositivos, específicamente los *stafilococos meticilino-resistentes*. Fueron incrementándose a esta familia nuevos compuestos que redujeron las dosis y efectos colaterales, así como aumentaron la eficacia. La tendencia al alza de la sepsis por grampositivos, algunos de ellos con gran resistencia antimicrobiana, hacen a los glicopéptidos drogas decisivas para enfrentar estas situaciones.

Descriptor DeCS: ANTIBIÓTICOS GLICOPÉPTIDOS; VANCOMICINA/uso terapéutico; VANCOMICINA/farmacocinética.

INTRODUCCIÓN

Este grupo comprende antibióticos de estructura química compleja, de naturaleza glucídica asociada a ácidos animados.¹

PRINCIPALES COMPUESTOS

Contamos fundamentalmente con 2 antibióticos: la vancomicina y la teicoplanina.

VANCOMICINA

ORIGEN

La vancomicina es un antibiótico producido por *Streptomyces orientalis*, un actinomiceto aislado de muestras de suelo obtenidos en Indonesia y la India.

MECANISMO DE ACCIÓN

Estas drogas son bactericidas, inhiben la síntesis de la pared celular.^{2,3} La vancomicina afecta la membrana citoplasmática de los protoplasmas en reposo y en proliferación y altera la permeabilidad de la membrana; puede inhibir selectivamente la síntesis de RNA.

FARMACOCINECIA

Se absorbe muy poco después de la administración oral, grandes cantidades se excretan por las heces. La administración parenteral, alcanza niveles excelentes, una sola dosis de 500 mg en adultos produce concentraciones plasmáticas de 6 a 10 mg/100 mL al cabo de 1 ó 2 horas. La vida media en la circulación es de 1 a 6 horas. Cerca de 10 g de la droga se liga a la proteína del plasma. Más de 90 g de la dosis inyectada se excreta por el riñón; en presencia de insuficiencia renal se acumula en la sangre en altas concentraciones. No son removidas del plasma por hemodiálisis. Difunden muy bien a distintos líquidos corporales; pleural, peritoneal, riñones, y a las meninges inflamadas, alcanzan altas concentraciones en el líquido cefalorraquídeo.

ESPECTRO DE ACTIVIDAD

La vancomicina, surgió en 1956 para el tratamiento de la sepsis causada por *Estafilococo*, pero al disponer de antibióticos menos tóxicos, su uso fue relegado a un segundo plano. Modernamente, a finales de la última década, y relacionado con una escalada *in crescendo* de la infección causada por estafilococos meticilino-resistente,⁴ se hace necesaria su utilización.

¹ Especialista de I Grado en Medicina Interna. Médico Intensivista.

² Especialista de I Grado en Medicina Interna. Máster en Nutrición.

³ Especialista de I Grado en Microbiología. Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales. Médico Intensivista.

⁴ Especialista de I Grado en Medicina Interna.

SENSIBILIDAD

Muchas cepas de *Streptococo*, que incluyen el grupo D, *Actinomyces*, *Clostridium*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neumococo*, *Difteroides* y cepas CDC-JK, etc. Los bacilos gramnegativos, micobacterias, los hongos, y las especies de bacteroides no son susceptibles.⁵

MICROORGANISMOS SENSIBLES A LA VANCOMICINA

Son ellos: *Streptococo pyogenes*, *Streptococo pneumoniae*, *Streptococos anaerobios*, *Streptococos viridans*, *Streptococos bovis*, *Streptococos faecalis*, *Especies de Clostridium*, *Bacillus antracis*, *Actinomyces*, *Corynebacterium diphtheriae* y *Neisseria gonorrhoeae*.

USO CLÍNICO

La vancomicina se utiliza fundamentalmente en el tratamiento de sepsis graves por gérmenes aerobios grampositivos.⁵ Es el medicamento de elección en las infecciones causadas por las cepas de estafilococo meticilinoresistente. En las infecciones graves, ocasionadas por este germen, se recomienda utilizarla en sinergismo con los aminoglucósidos (gentamicina, amikacina) o con la rifampicina.^{3,5}

Uso en las infecciones del tracto respiratorio inferior. La neumonía producida por *Estafilococos aureus* representa el 10 % de todas las neumonías adquiridas en la comunidad, a menudo después de epidemias de influenza; y es causa en ocasiones de neumonías nosocomiales. El tratamiento con vancomicina, resulta eficaz, tanto en aquellos pacientes alérgicos a la penicilina, como en aquellos casos de cepas meticilinoresistente.⁶

Uso en infecciones oculares. Se ha demostrado buena penetrabilidad en el tejido ocular inflamado, en pacientes con sepsis oftálmica grave, producida por bacterias susceptibles;⁷ y se ha utilizado localmente en algunos casos. Ejemplo: endoftalmitis traumática, *Estafilococos aureus* y *epidermidis*, son microorganismos que causan con gran frecuencia conjuntivitis, o blefaro-conjuntivitis, la vancomicina demuestra su eficacia en este grupo de sepsis.^{7,8}

Uso en infecciones del sistema nervioso central. La vancomicina penetra y alcanza concentraciones adecua-

das en las meninges inflamadas. Es el fármaco de elección en las sepsis del sistema nervioso central producidas por *Estafilococo coagulasa - negativo*. Este germen, infecta con cierta frecuencia las derivaciones ventrículo-peritoneales.⁹ Su uso profiláctico al realizar esta maniobra quirúrgica brinda protección a esta población de pacientes. En algunos sujetos con reservorios de omaya infectados, además de la extracción del mismo, el uso intratecal de vancomicina puede ser beneficioso.¹⁰

Uso en pacientes con endocarditis infecciosa. La primera indicación es en la endocarditis causada por *Estafilococo aureus* y *epidermidis*, ambos gérmenes infectan a los adictos a drogas y pacientes operados con prótesis valvulares. El sinergismo con rifampicina o aminoglucósidos es muy conveniente en esta infección tan grave.^{11,12} En raros casos de endocarditis, producida por, *Stomatococcus muciloginosus*, ha sido terapia operativa.¹³ Es de valiosa ayuda su contribución en las endocarditis producidas por *Enterococos* y *Streptococos bovis*, asociado a los aminoglucósidos.¹⁴ Un ajuste adecuado de la dosis, de acuerdo con el aclaramiento de creatinina es siempre necesario.

Uso en infecciones en pacientes neutropénicos. En los pacientes neutropénicos, distintos esquemas de tratamiento utilizan una penicilina antipseudomona junto con un aminoglucósido, o el uso de ceftazidima por 48 horas; y si la fiebre persiste es criterio unánime añadir vancomicina para lograr el control de la sepsis. En enfermos sometidos a trasplantes de médula ósea, así como en aquellos tratamientos con quimioterapia, el uso de vancomicina y una quinolona oral (pefloxacín, norfoxacín) ha sido fructífero como profiláctico de sepsis grave.⁷

Uso en la colitis pseudomembranosa. La enterocolitis pseudomembranosa producida por *Clostridium difficile*, es un cuadro grave que se observa en pacientes que han recibido tratamiento.⁶ Se caracteriza por diarreas acuosas, distensión abdominal, *shock*. En la colonoscopia se observa una mucosa del colon friable donde puede detectarse el agente causal en las heces.² La vancomicina oral es el tratamiento indicado⁸ y debe hacerse a inicios del cuadro clínico.

La administración parenteral no tiene efecto en esta enfermedad. Se han descrito pacientes en tratamiento parenteral con vancomicina que han desarrollado la enfermedad.⁸ Recientes estudios han demostrado que la dosis de 125 mg cada 6 horas en estos pacientes, es tan eficaz como el dar 500 mg cada 8 horas.^{7,8}

Uso de infecciones intraperitoneales. Los pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria pueden

presentar infección peritoneal secundaria, muchas debido a Estafilococo meticilinoresistente, y la vancomicina ha demostrado su utilidad en el tratamiento de éstos.⁶ En ocasiones es necesario quitar el catéter junto con otras medidas. Recientemente se ha descrito un caso de peritonitis en un enfermo con régimen de diálisis ambulatoria, la cual fue causada por *Corynebacterium equi* y se trató exitosamente con vancomicina, sin necesidad de retirar el catéter.⁷

En la peritonitis por gérmenes sensibles, puede utilizarse este antibiótico intraperitoneal.⁶ También ha demostrado utilidad, en diversos grupos de infecciones sépticas, como las osteoarticulares y aquéllas de piel y tejidos blandos.⁸

EFECTOS ADVERSOS

El efecto adverso más frecuente de la vancomicina es la flebitis, lo cual hace casi obligatorio, el uso de este antibiótico en infusión.¹ La insuficiencia renal, desencadenada por su uso, fue en verdad considerable en el pasado; sin embargo, se cree que esta complicación ha disminuido algo, y en términos generales su efecto sobre el riñón es menos deletéreo, relacionado con una mayor purificación de los preparados actuales. Se han descrito aislados casos de pacientes que han desarrollado nefritis intersticial granulomatosa (comprobado por biopsia renal), después del uso de la vancomicina.^{1,4}

Puede provocar una reacción de hipersensibilidad, conocida, como "síndrome del hombre rojo", se cree relacionada con una liberación de histamina provocada por la droga en algunos individuos.³ Aunque al disminuir la dosis y la velocidad de la infusión, puede aliviar los síntomas en algunas personas; en ocasiones esta reacción requiere la suspensión de la droga. El uso de antihistamínicos, y el administrar la droga en forma progresiva en unos 7 días aliviarían los síntomas. Puede producir disminución de la audición, movimiento de transaminasas del suero y cierta hepatotoxicidad.

Se han observado dolores musculares y parálisis, relacionados con la infusión,³ conocida como "síndrome de dolor y espasmo", son generalizadas, pero es más frecuente en los músculos del tórax. La hipotensión arterial sistólica en infusiones muy rápidas, es otro de sus efectos desagradables.¹⁵

Entre los efectos adversos de la vancomicina, podemos relacionar: flebitis, daño renal, daño auditivo, síndrome del "hombre rojo", síndrome de dolor y espasmo, hipotensión arterial, facilidad de infección nosocomial por *Candida* y hepatotoxicidad.

DOSIS Y MODO DE PREPARACIÓN

Debe usarse alrededor de 15 mg x Kg/día, no sobrepasar de 2 g en 24 horas, puede administrarse a intervalos de 6, 8 ó 12 horas. Se recomienda su administración en infusión, de 150 a 200 cc de dextrosa al 5 % o solución salina. El tiempo de la infusión debe ser en 35 a 40 minutos.¹⁵

TEICOPLANINA

Es un antibiótico glicopéptido producido por *Actinoplanasteamicéticos*, posee 5 principales componentes, denominados TA21 hasta TA25, los cuales difieren de la estructura de sus cadenas ácidas laterales, que es lineal en TA21 y TA23 y ramificada en los otros componentes.^{16,9} Difiere de la vancomicina, en sus propiedades farmacocinéticas. La teicoplanina se caracteriza por una concentración alta y prolongada en el suero, como resultado de una vida media muy larga, que puede ser explicada por una mayor unión a las proteínas del suero y resorción tubular renal. La eliminación es por vía renal, aunque del 15 al 20 % se elimina por un mecanismo no renal.¹⁶

Brinda gran ayuda en el tratamiento de sepsis por gérmenes grampositivos, aerobios y algunos anaerobios grampositivos¹⁷ (*Estafilococo meticilino* sensible y resistente, *Streptococos*, etc.). La teicoplanina fue 4 veces más activa que la vancomicina contra *Estafilococos meticilino resistentes*,¹⁶ y fue de 2 a 8 veces más activa que la vancomicina contra el *Streptococo* y *Enterococo*. Tiene muy buen sinergismo con la rifampicina.¹⁸

Dada su vida media tan prolongada, puede ser utilizada una vez al día,¹⁶ darse cada 12 horas por 48 horas al inicio del tratamiento, y después cada 24 horas.¹⁷ Podemos administrarla con seguridad, en toda una gama variada de infecciones graves; septicemias, infecciones de la piel y tejidos blandos, endocarditis, sepsis asociadas a cateterismos venosos y otras.

La incidencia de efectos opuestos, es menor que la acarreada por el uso de la vancomicina, menos nefrotóxica y ototóxica,¹⁶ pero sí provoca algunos efectos locales y reacciones de hipersensibilidad. Quizás signifique la alternativa feliz a la vancomicina en el futuro, con menos efectos opuestos y mayor efectividad.

Recientemente se ha descrito y comienza a notarse en diversos hospitales de Europa y Norteamérica, resistencia de los estafilococos a la teicoplanina.¹⁷ Es de todos conocidos los peligros desencadenados por la re-

sistencia de este germen a la vancomicina. Si un microorganismo tan activo como *Estafilococos aureus* se hace resistente a la vancomicina, los científicos no saben qué podría ocurrir.¹⁸ Hasta el momento no se ha descrito resistencia de enterococos a la teicoplanina.¹⁹

Las infecciones en los pacientes inmunocomprometidos, originados por *Lactobacillus spp*, *Leuconoster spp* y *Pseudomonas ss*, constituyen verdaderos retos a la antibioticoterapia por la alta resistencia de estos gérmenes a los glicopéptidos,²⁰ y a antimicrobianos en general. Existe necesidad de desarrollar nuevos glicopéptidos. En estos momentos se ha obtenido un glicopéptido derivado de cepas de *Actinoplaines spp*: ramieplanina, capaz de inhibir cultivos de cocos grampositivos resistentes a vancomicina.²¹ Nuevos estudios avalados por un empleo parenteral de la droga serán necesarios.

No podemos teorizar, sin enfatizar la utilidad de los glicopéptidos en la sepsis causada por el *Streptococo pneumoniae*, resistente a la penicilina, germen que está causando graves problemas a escala mundial.²² Muchos de estos gérmenes resistentes a la penicilina, suelen serlo también a otros betalactámicos, y es el glicopéptido de ayuda decisiva en estas situaciones.²³ La teicoplanina ha demostrado ser más efectiva que la vancomicina en estos pacientes.

En los finales de este siglo, el mundo enfrenta una escalada ascendente de sepsis por gérmenes aerobios grampositivos, esperamos que los glicopéptidos ayuden en este combate desigual.

SUMMARY

With discovery of Vancomycin and appearing of glycopeptides family, there was an increase in treatment effectiveness against gram-positive germs, mainly methicillin-resistant staphylococci. This family grew with addition of new compounds. Dose, and side effects were reduce and there was an increase in effectiveness level. Due to trend to rise sepsis by gram-positive, some of them with significant antimicrobial resistance, glycopeptides are decisive drugs to cope with these situations.

Subject headings: GLYCOPEPTIDES ANTIBIOTICS; VANCOMYCIN/therapeutic use; VANCOMYCIN/pharmacokinetics.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goodman L, Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics. 8 ed. New York: Pergamon, 1990:1062-1086.
2. Gorbash SL, Bartlett LG. Infectious diseases. Philadelphia: WB Saunders, 1995:231-239.
3. Díaz Rubio M, Espinosa D. Tratado de medicina interna. 2 ed. Madrid: Editorial Panamericana, 1996:584-593.
4. Stein LH. Internal medicine. 4 ed. St Louis Mosby, 1994:1154-1168.
5. Abramowicz M, ed. Handbook of antimicrobial therapy. New York: New Rochelle NY Medical Letter, 1992:24-32.
6. Parrillo JE. Critical care medicine. Principles of diagnosis and management. St Louis: Mosby, 1995:1235-1248.
7. Starke L, Donnelly P. Antimicrobial therapy in the immunocompromised patient. Current Medical Literature, New York 1992:16-22.
8. Murray P, Baron E. Manual of clinical microbiology 6 ed. Washington DC: American Society Medical Press ASM, 1995:354-357.
9. Acar J. Les infections staphylococques. Tempo Med 1993;502:13.
10. Townsend G, Scheld U. Anti-inflammatory therapy for Bacterial Meningitis. Clin Immunother 1996;3:236-238.
11. Van N, Lesput P. Native valve endocarditis due to nutritionally variant staphylococcus adjaecens associated with enterococcus faecium. Eur Clin Microbiol Infect Dis 1995;14:543-545.
12. Braunwald E. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 4 ed. Philadelphia Saunders, 1992:656-662.
13. Dupont C, Valer B. Endocarditis a *Corinebacterium diptheriae mitis* chez des patients non immunodéprimés 2 cas. Rev Med Intern 1992;13:504.
14. Eliopolus G. The 10 most common questions about resistant enterococcal infections. Infect Dis Clin Pract 1995;3(2):236-239.
15. Moellering RC Jr. Monitoring serum vancomycin levels: climbing the mountain because there? Clin Infect Dis 1994;18:544-6.
16. Mainardi JL, Shales D. Decreased teicoplanin susceptibility of methicillin resistant strain of staphylococcus aureus. J Infect Dis 1995;171:11646-50.
17. Gold HS, Unal S. A gene conferring resistance to vancomycin but not teicoplanin in isolates of enterococcus faecalis and enterococcus faecium demonstrates homology with van B, van A, van C genes of enterococcus. Antimicrob Agents Chemother 1993;37(8):155-158.
18. Goering RV, Tey PD. Usefulness of pulsed-field gel electrophoresis in the epidemiological analysis of staphylococcus aureus isolates with decreased susceptibility to teicoplanin. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995;14:546-550.
19. Tomás A. Antimicrobial resistance. N Engl J Med 1994;17:330-333.
20. Odorholary L. Endocardite sur valve native à *lactobacillus casei* subespecieis *casei*. Méd Nat Infect 1994;24:110-1.
21. Collins A. In vitro activity of ramoplanin against vancomycin resistant gram positive organisms. Antimicrob Agents Chemother 1993;37(6):1364-6.
22. Jacques A. Multiresistance du pneumocoque. Un bilará léchelon mondial. Impact Médical Hebdo 1994;242:24-6.
23. Goldstein F, Acar J. Comparative activity of teicoplanin and vancomycin against 400 penicillin susceptible and resistant streptococcus pneumoniae. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:116-124.

Recibido: 10 de noviembre de 1997. Aprobado: 5 de enero de 1998.
Dr. José Gundián González- Piñera. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, municipio Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.