

Control de Enfermería

# GLUCOPÉPTIDOS

08-10-2009

Dr. Pedro Luís Carrillo Alascio  
Especialista en Medicina Interna

# GLUCOPÉPTIDOS. INTRODUCCIÓN

- Actúan sobre la **pared bacteriana**, inhibiendo la síntesis del peptidoglucano, y se han empleado desde hace casi **50 años**.
- Presentan un espectro de actividad restringido a gérmenes **grampositivos**.
- Los dos glucopéptidos actualmente comercializados son vancomicina y teicoplanina.



# GLUCOPÉPTIDOS. INTRODUCCIÓN.

## “RAZÓN DE SER”

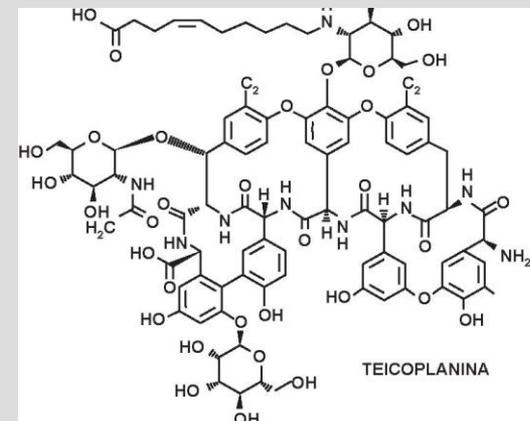
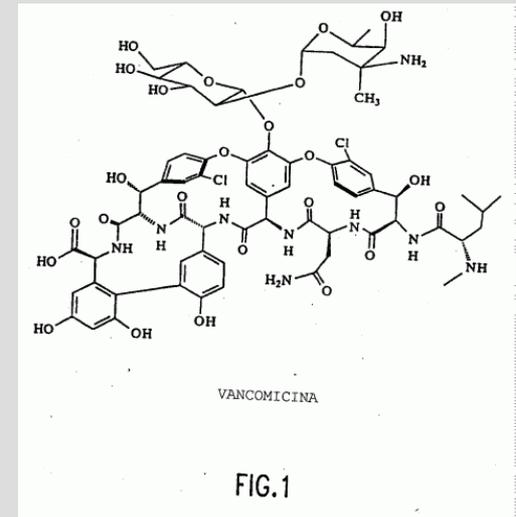
- Las infecciones causadas por **bacterias grampositivas resistentes a los Beta-lactámicos**, especialmente los estafilococos meticilín-resistentes, han **aumentado** en las últimas dos décadas y constituyen la causa más frecuente de infección **nosocomial** en muchos centros.
- Las opciones para el tratamiento de dichas infecciones son **escasas**, y actualmente los glucopéptidos constituyen una terapia estándar para las infecciones causadas por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM).



# GLUCOPÉPTIDOS. HISTORIA.

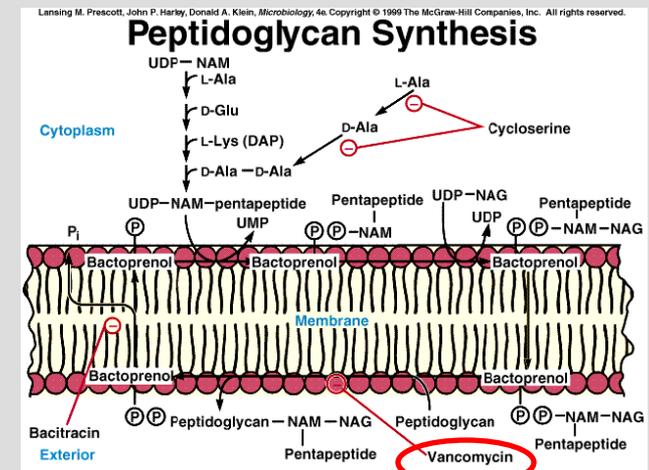


- La **vancomicina** se obtuvo de *Streptomyces orientalis* en 1956, y en 1958 se introdujo en la práctica clínica como agente activo frente a SARM, desde la década de los 80 el consumo de la vancomicina ha ido aumentando, contribuyendo al aumento de bacterias **resistentes** a este antibiótico, especialmente enterococos y estafilococos.
- La **teicoplanina** se obtuvo de *Actinoplanes teichomyceticus* en 1978. Tiene un espectro antimicrobiano similar a la vancomicina.



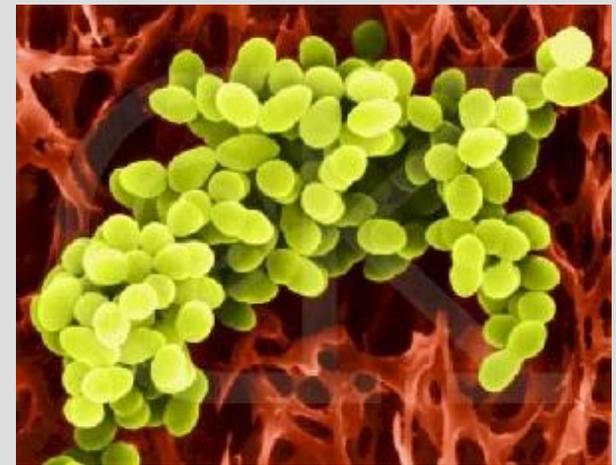
# GLUCOPÉPTIDOS. MECANISMOS DE ACCIÓN

- Los glucopéptidos son **bactericidas** sobre bacterias en fase de división, **excepto** sobre enterococo y cepas de estafilococos tolerantes, en los cuales su efecto sería bacteriostático.
- Fundamentalmente inhiben la síntesis de la **pared celular** interfiriendo la producción de peptidoglucano.
- Tienen un efecto postantibiótico de corta duración, aproximadamente 2 horas.



# GLUCOPÉPTIDOS. ESPECTRO DE ACCIÓN.

- Comprende la mayor parte de los **grampositivos**. Son activos sobre estafilococos y estreptococos (incluyendo *S. pneumoniae* y *Enterococcus*).
- La actividad de la vancomicina y la teicoplanina sobre *S. aureus* (incluyendo SARM) es similar.
- La teicoplanina es menos activa frente a algunos estafilococos plasmacoagulasa negativos (por ejemplo, *S. haemolyticus*), pero más activa frente a los estreptococos.

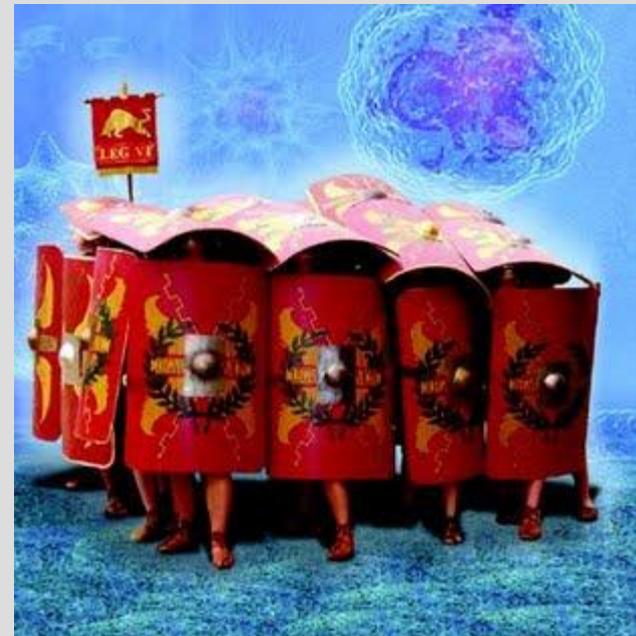


*Por otro lado, se ha demostrado que en la endocarditis por S. aureus sensible a meticilina, la respuesta a los betalactámicos es superior a la vancomicina.*



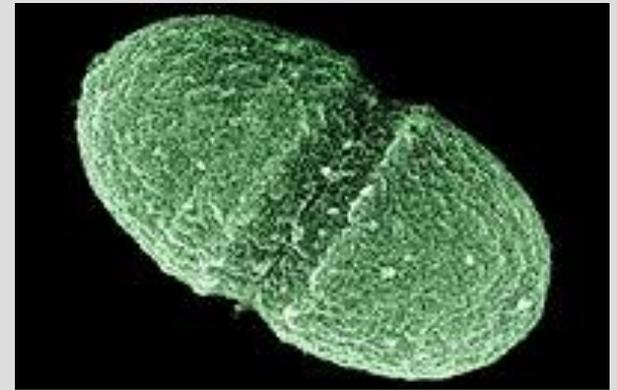
# GLUCOPÉPTIDOS. RESISTENCIAS

- A partir de finales de los 80 existe una preocupación constante por la aparición de **resistencias** a los glucopéptidos y su evolución.
- Los problemas más relevantes se han identificado para ***Enterococcus*** y ***S. aureus***.



# GLUCOPÉPTIDOS. RESISTENCIAS

- Los **enterococos** son resistentes a un gran número de antibióticos y presentan una **gran capacidad para adquirir nuevas resistencias**.
- El uso extenso de Vancomicina en el ambiente hospitalario debido al creciente problema de los SARM ha favorecido la aparición de enterococos resistentes (**ERV**), descritos por primera vez a finales de los **80** y ampliamente distribuidos actualmente a escala mundial. La mayoría de los ERV pertenecen a la especie *E. faecium*.



# GLUCOPÉPTIDOS. RESISTENCIAS

- Se han identificado algunos **factores de riesgo** (en ocasiones modificables) para la adquisición de ERV:

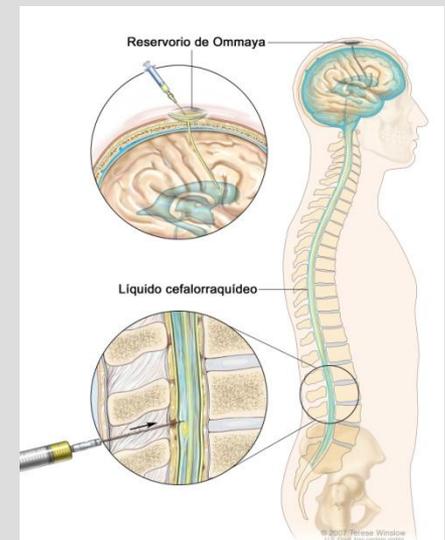
- ✓ administración previa de cefalosporinas,
- ✓ uso de vancomicina (más si prolongada),
- ✓ estancia hospitalaria,
- ✓ estancia prolongada en UCI,
- ✓ estar sometido a hemodiálisis.



- Fenotipo VanA, el más frecuente, se asocia a niveles elevados de resistencia a vancomicina y teicoplanina.
- Fenotipo VanB, con resistencia a vancomicina pero sensible a teicoplanina.

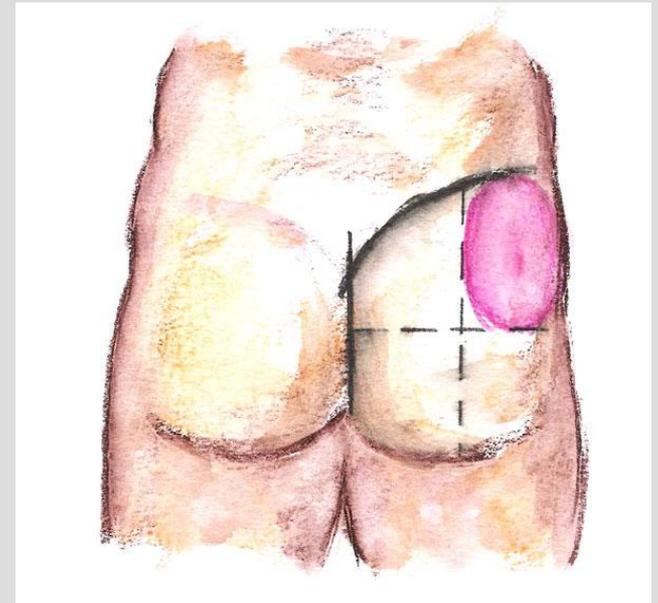
# GLUCOPÉPTIDOS. FARMACOCINÉTICA.

- No se absorben bien por vía oral.
- Se deben de administrar via **parenteral**.
- Eliminación casi exclusiva **glomerular**.
- La **Vancomicina** alcanza concentraciones **terapéuticas** en:
  - líquido ascítico, pericárdico, pleural y sinovial,
  - en los diferentes órganos y exudado de abscesos.
  - penetración en **hueso sólo** del 15% al 20%,
  - penetración en **LCR es irregular**; aunque en las meningitis puede alcanzar concentraciones que superan la CMI, se recomienda la administración por vía intratecal o intraventricular si no hay respuesta favorable tras la administración intravenosa.



# GLUCOPÉPTIDOS. FARMACOCINÉTICA.

- La **teicoplanina** tiene también una buena distribución tisular y en fluidos corporales, excepto en el LCR; se ha documentado que las concentraciones en **hueso** pueden ser superiores a las obtenidas con la vancomicina.
- Principales **diferencias** farmacocinéticas: La teicoplanina puede administrarse en **bolo**, vía **intramuscular** y con semivida de eliminación más prolongada lo permite una **única** administración al día.



# GLUCOPÉPTIDOS. INDICACIONES GENERALES.

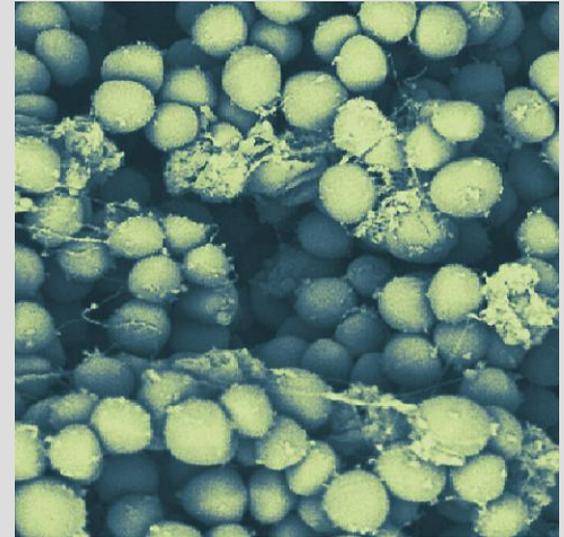
- Su utilización **debería restringirse al tratamiento etiológico** de infecciones producidas por gérmenes **grampositivos resistentes a Beta-lactámicos**.
- Pero un entorno clínico o epidemiológico con alta probabilidad de resistencia o la alergia clara a los Beta-lactámicos pueden justificar su utilización como ***tratamiento empírico de infecciones nosocomiales***:
  - sepsis por catéter,
  - neumonía,
  - infección del SNC postquirúrgica,
  - infección osteoarticular.



# GLUCOPÉPTIDOS. SITUACIONES DE USO APROPIADO O ACEPTABLE.

## TRATAMIENTO:

- Infecciones graves causadas por microorganismos grampositivos **resistentes** a Beta-lactámicos
- Infecciones causadas por microorganismos grampositivos en pacientes **alérgicos** a Beta-lactámicos
- **Colitis** pseudomembranosa que no responda a metronidazol o bien aquellas con una mala evolución que haga peligrar la vida del paciente.



# GLUCOPÉPTIDOS. SITUACIONES DE USO APROPIADO O ACEPTABLE.

## **PROFILAXIS**

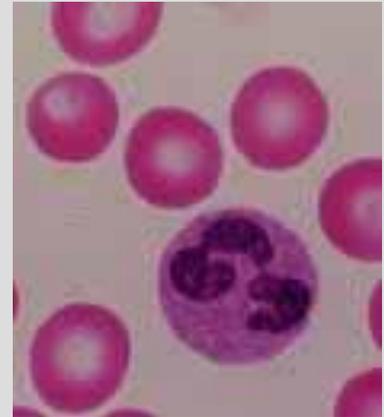
- Profilaxis, según las recomendaciones de la American Heart Association, de la **endocarditis** tras ciertos procedimientos en pacientes de alto riesgo de presentar endocarditis en pacientes **alérgicos** a los Beta-lactámicos
- Profilaxis en intervenciones quirúrgicas mayores que incluyen el **implante** de materiales o aparatos protésicos en **instituciones** con alto riesgo de infecciones por S. aureus meticilín-resistente (SARM) o S. Epidermidis meticilín-resistente



# GLUCOPÉPTIDOS.

## SITUACIONES DE USO DESACONSEJADO.

- Protocolos de profilaxis **quirúrgica**, a excepción de aquellas situaciones en que el paciente es alérgico a Beta-lactámicos.
- En el tratamiento empírico del paciente **neutropénico** febril, a menos que se compruebe la infección por grampositivos o se sospeche por la presentación o evolución clínica (persistencia de la fiebre durante más de 72 horas después de un tratamiento antibiótico de amplio espectro).
- Tratamiento a raíz de un **único hemocultivo** positivo para estafilococos coagulasa negativos, si otros hemocultivos realizados durante el mismo período son negativos.



# GLUCOPÉPTIDOS.

## SITUACIONES DE USO DESACONSEJADO.

- Tratamiento empírico continuado de una supuesta infección sin evidencia de **cultivos** positivos.
- Profilaxis sistémica o local de la infección o colonización de **catéteres** intravasculares centrales o periféricos.
- Erradicación de la **colonización** por *S. aureus*.
- **Descontaminación** selectiva del tracto digestivo.



# GLUCOPÉPTIDOS.

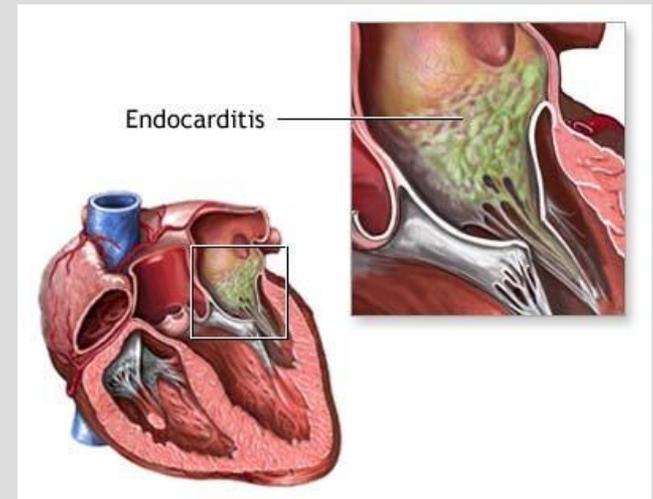
## SITUACIONES DE USO DESACONSEJADO.

- Tratamiento inicial de la **colitis** pseudomembranosa.
- Profilaxis en los **recién nacidos** de bajo peso y en los pacientes sometidos a diálisis .
- Tratamiento de infecciones causadas por microorganismos grampositivos **sensibles** a Beta-lactámicos en pacientes con insuficiencia renal.
- Aplicación **tópica** o irrigación.



# GLUCOPÉPTIDOS. CONSIDERACIONES AL TRATAMIENTO DE ESTAFILOCOCOS RESISTENTES A METICILINA

- 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 asociación y, si ésta es superior a **linezolid**. En esta indicación la eficacia de la **vancomicina** parece superior a la de la teicoplanina administrada en dosis convencionales.
- En la **endocarditis por SERM** la **combinación** de vancomicina, aminoglucósido y rifampicina se ha considerado el tratamiento de elección, al haberse demostrado sinergia entre los fármacos.



# GLUCOPÉPTIDOS. CONSIDERACIONES AL TRATAMIENTO DE ESTAFILOCOCOS RESISTENTES A METICILINA

- 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**, la **teicoplanina** resulta preferible por su menor toxicidad, vida media más prolongada 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, si el estafilococo es sensible a los mismos.



# GLUCOPÉPTIDOS. CONSIDERACIONES AL TRATAMIENTO DE ESTAFILOCOCOS RESISTENTES A METICILINA

- 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** (vo), podría utilizarse como terapia secuencial al glucopéptido.
- Los glucopéptidos son la alternativa a los betalactámicos en los pacientes **alérgicos**, en el tratamiento de infecciones estreptocócicas y enterocócicas. Se ha demostrado sinergia con aminoglucósidos, en el tratamiento de la endocarditis.



# GLUCOPÉPTIDOS. REACCIONES ADVERSAS.



## Reacciones adversas

Relacionadas con la administración intravenosa

Síndrome del hombre rojo, flebitis

Reacciones alérgicas

Rash, fiebre, reacciones anafilácticas, dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme

Alteraciones hematológicas

Neutropenia, trombocitopenia, eosinofilia, agranulocitosis

Alteraciones hepatobiliares

Aumento de las transaminasas

Alteraciones dermatológicas

Erupciones exantemáticas, urticaria

Nefrotoxicidad

Insuficiencia renal

Ototoxicidad

Afectación nervioacústico: tinnitus, sordera

infusión diluida lenta

reversibles tras la retirada del fármaco

administración de otros fármacos nefrotóxicos (menor con teicoplanina).

Teicoplanina 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.

La vancomicina y la teicoplanina están incluidas en la **categoría C de riesgo fetal** de la FDA. Se debe considerar individualmente el mantener o suspender la lactancia durante su administración.

# GLUCOPÉPTIDOS.

## DOSIFICACIÓN DE VANCOMICINA

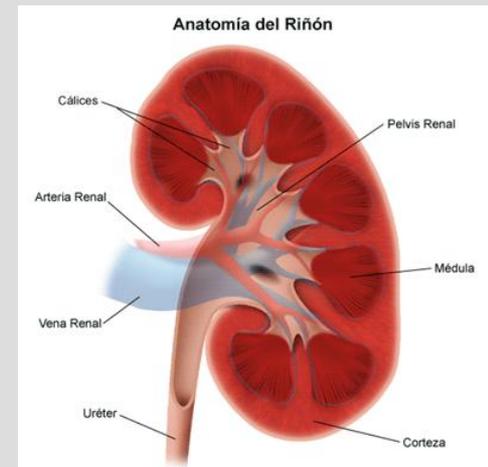
- La pauta de dosificación habitual de la vancomicina intravenosa en adultos con función renal normal es de **1 g/12** horas (15 mg/kg/12 horas) o de 500 mg/6 horas.
- No debe administrarse por vía intramuscular y debe tenerse precaución cuando se administra por vía intravenosa para evitar extravasación, ya que existe riesgo de **necrosis** tisular.
- En algunas infecciones del SNC puede ser necesaria la administración **intratecal** debido a su mala difusión en este territorio.



# GLUCOPÉPTIDOS.

## DOSIFICACIÓN DE VANCOMICINA

- Ajustar dosis según función renal. Por ejemplo ajustando el **intervalo de dosificación** (12 horas si  $ClCr > 50$  ml/min; 24 horas si 25-50 ml/min; 48 horas o superior si  $< 25$  ml/min).
- Controversia en monitorizar nivel plasmáticos pico y valle (no documentado relación consistente con toxicidad ni eficacia).
- Se recomienda **ajustar** la posología en función de los niveles plasmáticos del fármaco y del aclaramiento renal si:
  - 1. Insuficiencia renal o inestabilidad hemodinámica.
  - 2. Administración junto a otros fármacos nefrotóxicos u ototóxicos.
  - 3. Tratamientos prolongados.
  - 4. Mayores de 65 años, menores de 1 mes y prematuros.



# GLUCOPÉPTIDOS.

## DOSIFICACIÓN DE VANCOMICINA

- **No se dializa** con los sistemas clásicos de hemodiálisis y 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.



# GLUCOPÉPTIDOS.

## DOSIFICACIÓN DE TEICOPLANINA

- La teicoplanina se administra de forma **intravenosa o intramuscular** una vez al día.
- La dosis inicial es de **400 mg/día** por vía intravenosa (6 mg/kg/día) el primer día, para continuar después con 200 mg por vía intravenosa o intramuscular (3 mg/kg/día).
- En infecciones graves debe iniciarse el tratamiento con 400 mg/12 horas durante 1-4 días, seguidos, en días posteriores, de 400 mg/día por vía intravenosa o intramuscular.
- En **insuficiencia renal**: misma dosis durante los primeros 4 días y posteriormente se reduce a la mitad si ClCr 40-60 ml/min y a una tercera parte si ClCr < 40 ml/min.



# GLUCOPÉPTIDOS. NUEVOS FÁRMACOS.

- La **oritovancina y la telavancina** no está comercializadas en nuestro país y no se considera que puedan aportar una ventaja significativa sobre la teicoplanina.
- La **dalbavancina** es un nuevo lipoglucopeptido de espectro similar pero más activo que la vancomicina (aunque no es activa frente a enterococos VanA). Tiene un perfil farmacocinético que permite su administración intravenosa en dosis única **semanal** (1g inicial y 0,5 g al cabo de 1 semana).

# GLUCOPÉPTIDOS. RESUMEN.

- La actividad antibacteriana y las características farmacocinéticas, su toxicidad y el riesgo de aparición de resistencias, hacen que se deban considerar **antibióticos de uso restringido** y que para una utilización óptima sea necesario **conocimiento y experiencia**.
- Su principal ventaja es que pueden utilizarse para infecciones graves por **gérmenes grampositivos**, especialmente en caso de **resistencia** o **alergia** a los Beta-lactámicos\*.
- Sus principales inconvenientes son la administración **parenteral** obligada (excepto en el tratamiento de la colitis pseudomembranosa) y la **nefrotoxicidad**.



# GLUCOPÉPTIDOS. RESUMEN.

- La aparición y propagación durante las dos últimas décadas de **enterococos resistentes**, así como la descripción más reciente de estafilococos resistentes, es motivo de preocupación y obliga a monitorizar el problema y a seguir su evolución limitando su utilización a los pacientes en los que realmente está justificada.
- La aparición de nuevos glucopéptidos y la disponibilidad de las oxazolidinonas (linezolid) **modificará** el lugar que ocupen en el futuro en la terapéutica la vancomicina y la teicoplanina.



# BIBLIOGRAFÍA

- C. Pigrau, B. Almirante. Oxazolidinonas, gluco péptidos y lipopéptidos cíclicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27(4):236-246
- Pigrau C. Oxazolidinonas y gluco péptidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(3):157-65.
- A. Rodríguez Gallego y J. M. Arnau de Bolós. Gluco péptidos. *Medicine* 2006; 9(50): 3282-3288