

## Revisión

# Farmacología de antimicrobianos utilizados en el tratamiento de las infecciones graves por bacterias grampositivas

E. García Quetglas, J.R. Azanza Perea, B. Sádaba Díaz de Rada e I. Gil Aldea

*Servicio de Farmacología Clínica, Clínica Universitaria de Navarra, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona*

### RESUMEN

*Los antimicrobianos con actividad frente a patógenos grampositivos (glucopéptidos, estreptograminas y oxazolidinonas) presentan diferencias farmacocinéticas que es importante conocer. Linezolid y teicoplanina pueden ser administrados por vía extravascular, al presentar una absorción adecuada. Este hecho permite su uso en terapia secuencial en pacientes que precisan tratamiento prolongado. La difusión de todos ellos al espacio extracelular es adecuada, incluso en el caso de teicoplanina debido al equilibrio existente entre la fracción de fármaco fijada y la no fijada a proteínas y su elevada semivida de eliminación. La eliminación de los glucopéptidos es casi exclusivamente renal, por lo que se precisa ajustar su posología en pacientes con deterioro renal. Quinupristina-dalfopristina y linezolid son eliminados en su mayor parte por metabolismo. El sistema CYP450 se encuentra implicado en la eliminación de las estreptograminas.*

**Palabras clave:** Cocos grampositivos - Glucopéptidos - Oxazolidinonas - Estreptograminas

## ***Pharmacology of antimicrobials used in the treatment of serious Gram-positive bacteria infections***

### SUMMARY

*Antimicrobials with specific activity against Gram-positive cocci (glycopeptides, oxazolidinones and streptogramins) have pharmacokinetic differences that are important to know. Linezolid and teicoplanin can be administered extravascularly due to their good bioavailability, allowing their use as sequential therapy in patients requiring prolonged treatment. All of these antimicrobials have an adequate distribution in extracellular tissues, even teicoplanin, due to the balance between the fraction that is bound and unbound to plasma proteins and its long terminal half-life. As the elimination of glycopeptides is almost exclusively renal, it is necessary to perform a posology adjustment in patients with renal failure. Quinupristin/dalfopristin and linezolid are metabolized by the liver, but CYP450 is only involved in streptogramin elimination.*

**Key words:** Gram-positive cocci - Glycopeptides - Oxazolidinone - Streptogramin

## INTRODUCCIÓN

La infección por bacterias grampositivas ha sido y continúa siendo un grave problema tanto en la comunidad como en el ámbito hospitalario. La incidencia de infecciones cuya etiología es atribuible a estos microorganismos, incluyendo infecciones graves nosocomiales, ha venido aumentando durante la última década en todo el mundo. Durante este periodo, en España concretamente, algunos patógenos grampositivos, como estafilococos coagulasa negativos, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus* spp., se han identificado hasta en un 60% de los casos de bacteriemia nosocomial, pudiendo señalarse que *Staphylococcus epidermidis* ha superado a *Escherichia coli* como primer agente productor de bacteriemia (1). Además, diversos estudios han puesto de manifiesto que los microorganismos grampositivos contribuyen de manera muy significativa a la mortalidad de la infección nosocomial (2, 3).

El cambio en la etiología parece depender de diversos factores, entre los que destacan el aumento de pacientes susceptibles (inmunodeprimidos, receptores de trasplantes...), una mayor recurrencia a la implantación de materiales extraños (prótesis, catéteres, sondas...) y las superinfecciones secundarias a la utilización de antimicrobianos de amplio espectro (preferentemente frente a gramnegativos), como las cefalosporinas de tercera generación, las fluoroquinolonas y los monobactámicos (4). La situación se complica si se añade un incremento de la resistencia a los antimicrobianos a los cuales estas bacterias habitualmente eran sensibles (5). La resistencia a los antibióticos es una de las causas más significativas de aparición y reactivación de enfermedades infecciosas (6). De hecho, el aumento de las resistencias a los antibióticos activos frente a las especies grampositivas ha puesto de manifiesto la preocupación por el uso apropiado de los antibióticos y la necesidad de contar con nuevos fármacos. Ante este panorama, la industria farmacéutica ha retomado el interés por la investigación en antimicrobianos, y más concretamente en aquéllos con actividad frente a bacterias grampositivas, tal y como puede deducirse de las comunicaciones presentadas en los últimos congresos internacionales. Las vías y estrategias seguidas consisten en la modificación de antimicrobianos ya conocidos, la obtención de moléculas nuevas y el redescubrimiento de otras que quedaron en segundo plano, por el poco interés de las infecciones por grampositivos en el momento de su hallazgo y por el desarrollo de los betalactámicos (7).

Recientemente se comercializó en España el linezolid, primer representante de una nueva clase de antimicrobianos, las oxazolidinonas. Este fármaco, por tanto, se sumó a los glucopéptidos y las estreptograminas, que en conjunto

conforman el arsenal terapéutico para el tratamiento de las infecciones por cocos grampositivos, incluidas las cepas multirresistentes.

Todas las familias mencionadas presentan una notable similitud en lo que a espectro de actividad se refiere, pero desde el punto de vista farmacológico hay una serie de rasgos diferenciales que resulta conveniente explicar.

## ESTRUCTURA QUÍMICA

Los glucopéptidos son un grupo de antibióticos formado por dos únicos componentes: la vancomicina y la teicoplanina. Ambos son fármacos de estructura química compleja, muy parecida pero sin similitud con otros grupos terapéuticos. Se caracterizan por su gran tamaño y elevado peso molecular. El núcleo central es un heptapéptido que se encuentra unido a distintos azúcares y residuos de aminoácidos, algunos de ellos aromáticos (8, 9).

Quinupristina-dalfopristina es una estreptogramina inyectable que consiste en la mezcla en proporción 30:70 de dos derivados semisintéticos, de estructura química distinta, de la pristamicina: la quinupristina (derivado de la pristamicina IA) es una estreptogramina del grupo B, mientras que la dalfopristina (derivado de la pristamicina IIA) pertenece al grupo A.

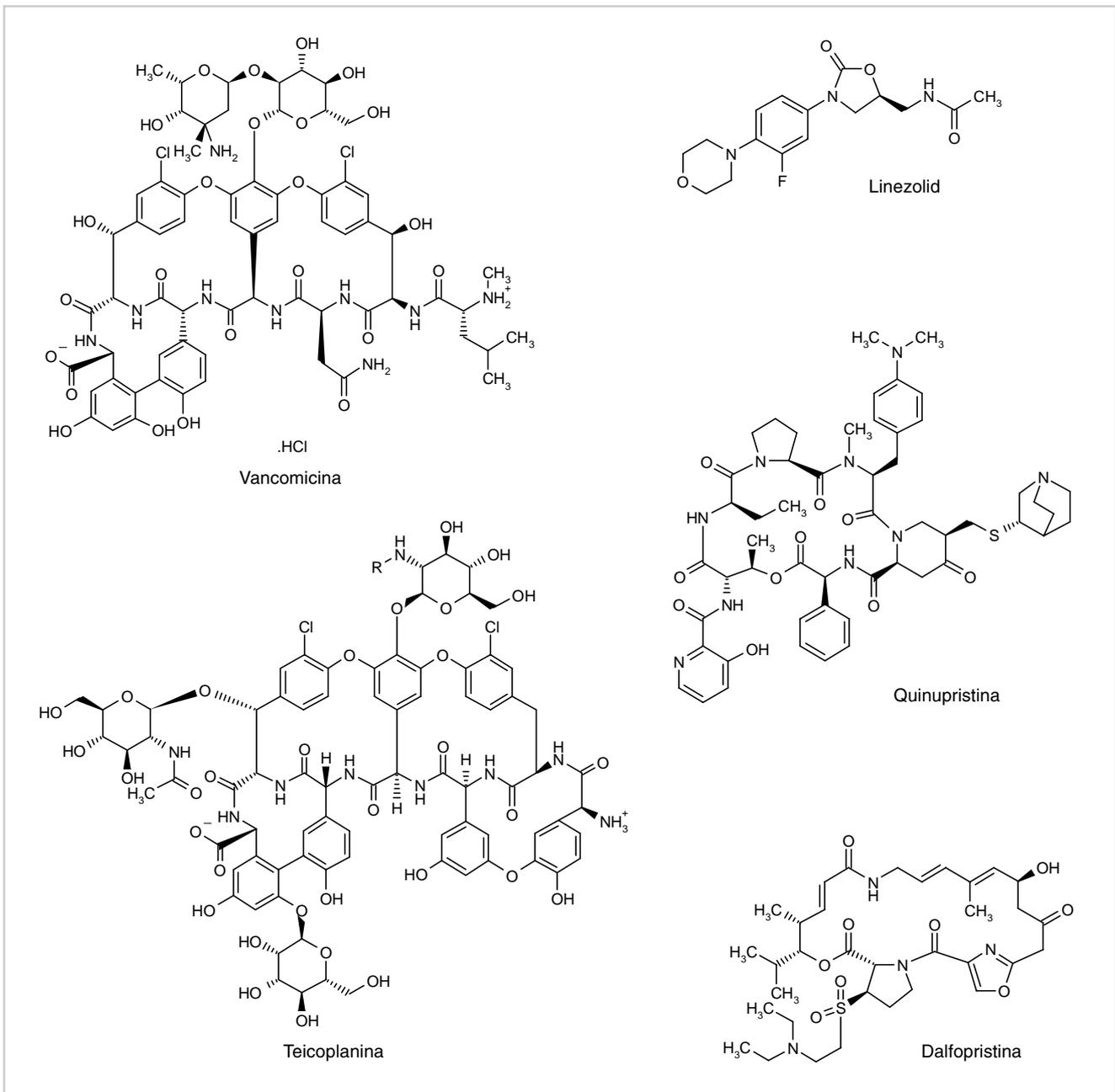
El linezolid presenta una estructura química mucho más sencilla. Está compuesto por un único enantiómero de centro asimétrico en el anillo de oxazolidinona (10).

Desde la comparación de sus estructuras químicas (Fig. 1) puede intuirse que existirán diferencias entre los tres grupos de antimicrobianos en lo referente a los diversos aspectos farmacológicos, como el mecanismo de acción, las propiedades farmacocinéticas y la tolerabilidad.

## MECANISMO DE ACCIÓN

Los glucopéptidos son fármacos bactericidas frente a cocos y ciertos bacilos grampositivos. El mecanismo de acción es similar en los dos fármacos del grupo: inhiben la síntesis de la pared bacteriana. En el caso de la vancomicina a este mecanismo se suman otros, como la alteración de la permeabilidad de la membrana o la inhibición de la síntesis de RNA.

La asociación quinupristina-dalfopristina presenta actividad inhibitoria frente a un amplio espectro de bacterias grampositivas y puede ser bactericida frente a estafilococos y estreptococos, aunque la resistencia constitutiva a la eritromicina puede modificar su actividad. Ambos componentes actúan uniéndose a la subunidad 50S del ribosoma



**Figura 1.** Estructura química de los glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina), las estreptograminas (quinupristina-dalfopristina) y el linezolid.

bacteriano; la dalfopristina produce cambios conformacionales que incrementan la afinidad de la quinupristina, explicando así su acción sinérgica (11).

El linezolid tiene un efecto fundamentalmente bacteriostático frente a la gran mayoría de microorganismos sensibles, aunque muestra actividad bactericida frente a algunas colonias de *Streptococcus pneumoniae*, *Bacteroides fragilis* y *Clostridium perfringens* (12). Su mecanismo de acción fundamental consiste en impedir la síntesis proteica inhibiendo la formación del complejo de iniciación (13, 14).

## CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

Los principales parámetros farmacocinéticos de los glucopéptidos, de quinupristina-dalfopristina y del linezolid se detallan en la Tabla 1. La revisión de esta tabla permite observar que las mayores diferencias se encuentran al comparar teicoplanina con cualquiera de los otros antimicrobianos (vancomicina, quinupristina-dalfopristina y linezolid), y se presentan en los tres procesos farmacocinéticos: absorción, distribución y eliminación.

**Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de los glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina), las estreptograminas (quinupristina-dalfopristina) y el linezolid (15-22).**

	Linezolid		Quinupristina	Dalfopristina	Teicoplanina		Vancomicina
	v.o.	i.v.			i.m.	i.v.	
Dosis	600 mg	600 mg			3 mg/kg	6 mg/kg	7,1 mg/kg
F (%)	100				90-92		
C <sub>máx</sub> (mg/l)	21,2 ± 5,78	15,1 ± 2,52	3,20 ± 0,67	7,96 ± 1,30	7,1 ± 1,8	118 ± 43	32,6 ± 8,1
t <sub>máx</sub> (h)	1,03 ± 0,62	0,51 ± 0,03			2-4		2
Vd (l)	40-50		30-36	17-20	41,7 ± 6,2		36,1 ± 6,3
FP (%)	31		55-78	11-26	90-95		30-60
Cl <sub>T</sub> (ml/min)	123 ± 40		900-1000	900-1000	14,7 ± 3,1		94,5 ± 15
Cl <sub>R</sub> (ml/min)	43 ± 10				12,6 ± 3		82,7 ± 13,2
U <sub>0-48</sub> (%)	35 ± 5		15	19	> 80		82 ± 1
t <sub>1/2</sub> (h)	4,8 ± 1,7		3,07 ± 0,51	1,04 ± 0,20	144,1 ± 20,6		4,48 ± 0,83
ABC (mg.h/l)	133 ± 31		7,20 ± 1,24	10,57 ± 2,24	256 ± 40		90,7 ± 16,4

F: biodisponibilidad; C<sub>máx</sub>: concentración plasmática máxima; t<sub>máx</sub>: tiempo en que se alcanza la C<sub>máx</sub>; Vd: volumen de distribución; FP: fijación a proteínas; Cl<sub>T</sub>: depuración total; Cl<sub>R</sub>: depuración renal; U<sub>0-48</sub>: porcentaje de fármaco eliminado por orina en las primeras 48 horas; t<sub>1/2</sub>: semivida de eliminación; ABC: área bajo la curva de concentraciones plasmáticas.

### Proceso de absorción

En principio, ninguno de los glucopéptidos se absorbe por vía oral y, por consiguiente, la única vía de administración con que se alcanzan concentraciones sistémicas es la parenteral. Sin embargo, se ha descrito que pacientes con colitis pseudomembranosa tratados con vancomicina por vía oral (previamente a las restricciones impuestas por la elevada resistencia de los enterococos) presentaban concentraciones plasmáticas terapéuticas, especialmente en caso de deterioro de la función renal (23, 24).

La asociación quinupristina-dalfopristina es también de administración exclusivamente parenteral y, al igual que la vancomicina, precisa de un tiempo de infusión de al menos una hora.

El linezolid presenta una fracción biodisponible elevada, que puede incluso superar el 100% (frente al 10% de la vancomicina), con una velocidad de absorción rápida (t<sub>máx</sub> o tiempo en que se alcanza la concentración plasmática máxima de 1 a 2 horas) (25, 26). Estas características permiten asegurar la consecución de concentraciones plasmáticas y de un área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (ABC) tras la administración por vía oral similares a las alcanzadas con la administración de la misma dosis por vía intravenosa. La administración concomitante de linezolid con alimentos puede disminuir hasta en un 23% la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>), sin que este hecho se traduzca en una disminución del ABC, de la t<sub>máx</sub> ni de la biodisponibilidad (26).

Con la teicoplanina es posible su administración intramuscular, ya que a diferencia de la vancomicina no se pro-

duce toxicidad local. Después de la administración por esta vía el fármaco se absorbe en su práctica totalidad, alcanzando una biodisponibilidad del 90% a 92%. La C<sub>máx</sub> se alcanza 2 a 4 horas después de la administración. Esta circunstancia favorece que se produzca el mismo efecto que en el caso anterior, es decir, que el ABC tras la administración intravascular y extravascular sea similar.

En estas condiciones puede asegurarse que la teicoplanina y el linezolid pueden utilizarse en "terapia secuencial", de vía intravascular a vía extravascular.

### Proceso de distribución

Como puede observarse en la Tabla 1, la vancomicina y el linezolid presentan una baja afinidad por las proteínas del plasma, al contrario que la quinupristina y fundamentalmente la teicoplanina, que se une de manera elevada sobre todo a la albúmina y en menor proporción a la α<sub>1</sub>-glucoproteína. La unión a las proteínas es independiente de la dosis en los dos fármacos, por lo que la fracción no unida a las proteínas se mantiene constante cualquiera que sea la dosis administrada (27). Únicamente la fracción libre de un fármaco, es decir, la no unida a proteínas, es farmacológicamente activa y puede atravesar membranas y difundir a tejidos, y por tanto también puede ser eliminada del organismo. Por consiguiente, es frecuente que a un fármaco como la teicoplanina, que presenta una fijación a las proteínas muy elevada, se le considere en desventaja a la hora de alcanzar concentraciones adecuadas en los distintos tejidos. Aplicar esta afirmación a la teicoplanina es erróneo dado

que tanto el volumen de distribución ( $V_d$ ) como las concentraciones alcanzadas en los tejidos con la administración de la posología convencional son similares o incluso superiores a las de la vancomicina, fármaco que circula unido a las proteínas en una proporción mucho menor.

Este tipo de error puede tener su origen en interpretar que la fijación a las proteínas tiene una dimensión única, que es la proporción o cantidad de fármaco fijado o de fármaco libre, que al ser porcentualmente reducida (<5%) implicaría que la cantidad de fármaco disponible para difundir resulte siempre pequeña. Pero la interpretación adecuada del papel de la fijación a las proteínas sobre la distribución exige considerar otra dimensión, que además es independiente de la cantidad: la velocidad de distribución del fármaco.

Un fármaco que circule en plasma muy fijado a las proteínas puede ver cómo su fracción libre desaparece de forma rapidísima del plasma porque difunde a gran velocidad a los tejidos. En esta situación, aunque se mantenga siempre una fracción fijada a las proteínas elevada, puede ser muy poco el fármaco presente en el plasma y muy grande la cantidad que habrá difundido por unidad de tiempo. Es muy importante llegar a entender que la rápida desaparición de una parte de la fracción libre del fármaco supone la rápida liberación de la parte proporcional de la fracción fijada, para que pueda cumplirse el criterio de que ésta per-

manece en una proporción constante. Finalmente, la rápida difusión de la fracción libre a los tejidos va a suponer una elevada concentración en éstos a pesar de la fijación a las proteínas. Éste es uno de los hechos que justifica que no pueda asociarse, en ningún caso, una alta fijación a las proteínas con una deficiente distribución a los tejidos, y como ejemplos pueden citarse la gran mayoría de los psicofármacos y, en el ámbito de la antibioticoterapia, clindamicina, eritromicina, roxitromicina, doxiciclina, demeclociclina, rifabutina, ceftriaxona, cefonicid y la mencionada teicoplanina.

La cinética de la vancomicina y la teicoplanina se describe como un modelo tricompartmental, aunque en ocasiones se considera bicompartimental para la vancomicina. Como puede apreciarse en la Fig. 2, la cinética triexponencial en el caso de estos fármacos se caracteriza por una primera fase de distribución muy rápida (semivida,  $t_{1/2\alpha}$ , de 8 minutos para la vancomicina y 20 a 30 minutos para la teicoplanina), que describe la rapidez de la difusión del fármaco a los tejidos, en el caso de la teicoplanina a pesar de su elevada fijación a las proteínas. Esta parte de la curva, en referencia a la vancomicina, describe también el comienzo de su eliminación, pero no así en el caso de la teicoplanina, que presenta una eliminación mucho menor (20, 28, 29). Transcurrido este tiempo comienza una segunda fase, más lenta, en la cual se puede estimar una semivida ( $t_{1/2\beta}$ ) de 0,5 a 1,5 horas para la vancomicina y de 1,6 a 4 horas para la

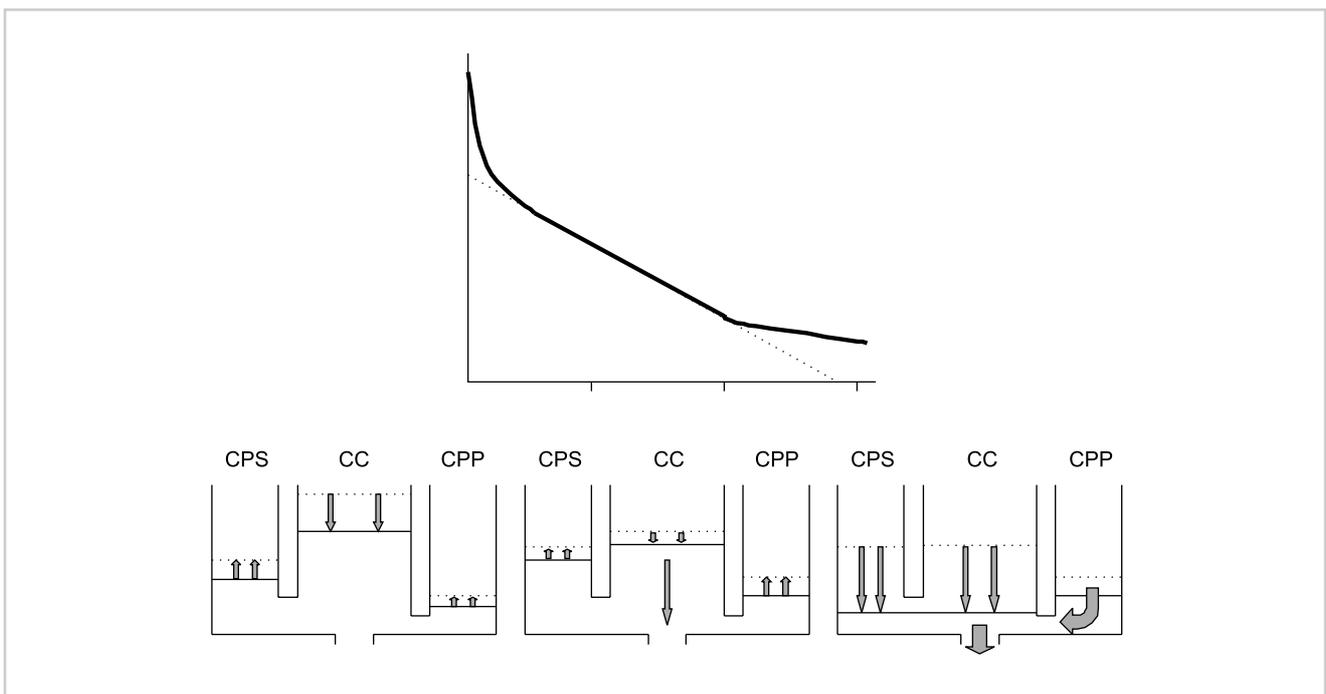


Figura 2. Fases exponenciales en un modelo tricompartmental.

**Tabla 2. Concentraciones de los glucopéptidos (19, 30-37) en diversos fluidos y tejidos biológicos.**

Tejido/fluido	Teicoplanina			Vancomicina		
	Dosis (mg)	Conc. tejido (mg/l)	Ratio tejido/plasma	Dosis (mg)	Conc. tejido (mg/l)	Ratio tejido/plasma
LCR	1200	1,5-2	–	–	2,5	–
Bilis	400	1,7	0,07	500	3,1	0,46
Hueso	400	7,1	0,26	750-1000	8,4	0,26
Grasa	400	0,5-5	0,12	1000	4,4	0,15
Líquido pleural	400	10,5	0,38	500	2,1	0,31
Líquido sinovial	800	2,8	0,1	500	2,3	0,37
Líquido pericárdico	400	12,1	0,44	500	5,7	0,81

teicoplanina (20, 28, 29). En esta fase coexisten tanto la distribución al compartimiento periférico superficial como la que se produce desde éste al compartimiento profundo. Además, en el caso de la vancomicina describe la eliminación. Por último, en la tercera fase predomina la eliminación, siendo la liberación desde el compartimiento periférico profundo la que determinará su duración ( $t_{1/2\gamma}$ ): 6 horas para la vancomicina y hasta 32 a 130 horas para la teicoplanina (20, 28, 29).

Esta explicación justifica que, en el equilibrio estacionario, el  $Vd_{ee}$  de la vancomicina sea de 0,4 a 0,9 l/kg y alcance hasta 1,1 l/kg para la teicoplanina.

Los glucopéptidos penetran mal en el líquido cefalorraquídeo (LCR), salvo que las meninges se encuentren inflamadas y aun así puede ser necesario recurrir a su administración intratecal en muchas de las infecciones del sistema nervioso central (30). En el resto de los tejidos alcanzan concentraciones adecuadas, siempre y cuando no existan barreras que dificulten su difusión (Tabla 2).

De manera similar a los glucopéptidos, quinupristina-dalfopristina alcanza volúmenes de distribución de 0,45 l/kg para la quinupristina y algo inferiores para la dalfopristina (0,24 l/kg). Las concentraciones de ambos fármacos y sus metabolitos en el líquido de ampollas alcanzan un 40% de las plasmáticas (38). En estudios realizados en modelos animales de endocarditis, quinupristina alcanza con-

centraciones en el interior de las vegetaciones cardiacas muy superiores a las de dalfopristina (2,5 a 3,7 veces) (39). La concentración de aquella en el LCR de conejos tras una infusión de 7,5 mg/kg/h es de 1,3 mg/l (40).

Respecto al linezolid, la información publicada hasta la fecha sugiere una buena distribución a los tejidos. En la Tabla 3 se recogen las concentraciones obtenidas en algunos órganos y tejidos, y se comparan con las alcanzadas por los glucopéptidos. En la valoración de estas cifras no deben olvidarse las dificultades técnicas que entraña la obtención de las muestras hísticas.

Los glucopéptidos atraviesan la barrera placentaria, pero se desconoce la trascendencia clínica de este hecho. La teicoplanina difunde a la leche materna en concentraciones bajas, pero no se absorbe por vía oral (30). Se desconoce si algo similar ocurre con vancomicina, quinupristina-dalfopristina y linezolid.

### Proceso de eliminación

La eliminación de los glucopéptidos es fundamentalmente renal, por filtración glomerular. Aproximadamente un 80% a 90% de la dosis de vancomicina se excreta inalterada por la orina durante las primeras 24 horas tras su administración (31). En el caso de la teicoplanina este porcentaje se limita a un 20% a 30% en las primeras 24 horas,

**Tabla 3. Concentraciones de los glucopéptidos y del linezolid (15, 30, 31, 35, 36, 41) en diversos fluidos y tejidos biológicos.**

Tejido/fluido	Teicoplanina			Vancomicina			Linezolid		
	Dosis (mg/kg)	Conc. plasma (mg/l)	Conc. tejido (mg/l)	Dosis (mg/kg)	Conc. plasma (mg/l)	Conc. tejido (mg/l)	Dosis (mg/kg)	Conc. plasma (mg/l)	Conc. tejido (mg/l)
LCR	18	–	1,5-2	–	2-51	2,5	15	9,8	6,51
Pulmón	12	6,9	12	30	5,3	13	15	15,5	2,2
Líquido inflam.	12	18	10,8	15	4,4	1,3	15	18,3	16,4

alcanzando el 80% tras 16 días, a pesar de que la eliminación de la fracción libre presenta un valor similar al filtrado glomerular (120 ml/min) (42). Este anacronismo entre la rapidez de desaparición del plasma y la lentitud de eliminación del organismo se produce por la extensa fijación de este fármaco a las proteínas plasmáticas y a los tejidos, que además condiciona una semivida de eliminación muy prolongada (20).

La eliminación de quinupristina-dalfopristina, así como de sus metabolitos, se produce fundamentalmente con las heces (75% a 77% de la dosis administrada). La excreción urinaria es de un 15% para la quinupristina y de un 19% para la dalfopristina (18). En los animales, aproximadamente un 80% de la dosis se elimina con la bilis, lo cual sugiere que en el hombre sea ésta la vía de eliminación principal. Ambas estreptograminas se metabolizan por la isoenzima CYP3A4 y por ello pueden inhibir el metabolismo de otros fármacos que se administren de manera concomitante y sean sustrato de dicha isoenzima. La quinupristina se transforma en RP 69012 (conjugado con cisteína) y RPR 100391 (conjugado con glutatión), y la dalfopristina en RP 12536. En la actualidad todavía se desconoce la posible contribución a la actividad de quinupristina-dalfopristina que puedan presentar los mencionados metabolitos (18, 43).

El linezolid sufre una depuración renal que supone menos de un 50% de la depuración total. Aproximadamente un 65% de la dosis se metaboliza primariamente por oxidación del anillo morfolin, produciéndose dos metabolitos inactivos: ácido acético aminoetóxico e hidroxietil glicina. Ambos se eliminan con las heces (6% y 3% de la dosis, respectivamente) y con la orina (40% y 10% de la dosis, respectivamente) (15). El hecho de que el proceso metabólico del linezolid tenga lugar por oxidación no microsomal excluye a este fármaco de posibles interacciones en que se encuentren implicadas las diversas isoenzimas del CYP450 (44, 45).

## RELACIÓN ENTRE CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS Y EFECTO

Paulatinamente se ha venido estudiando la relación entre farmacocinética y farmacodinamia (PK/PD) de las distintas familias de antimicrobianos, por lo que hoy se pueden aventurar algunas conclusiones sobre la asociación de la mejor respuesta posible, es decir, la curación del proceso obtenida por la erradicación de la bacteria que lo produce, con la presencia de condiciones específicas (46-48). En la primera de estas relaciones se considera que el efecto far-

macológico es dependiente de la concentración, mientras que en la segunda el principal determinante del efecto antibacteriano es el tiempo durante el cual se mantienen las concentraciones por encima de la concentración mínima eficaz (CME) (49). Tanto los glucopéptidos como posiblemente quinupristina-dalfopristina y linezolid presentan este último tipo de relación.

Con la vancomicina se ha descrito que la eficacia depende del mantenimiento de las concentraciones plasmáticas por encima de la concentración mínima inhibitoria del 90% (CMI<sub>90</sub>) de las bacterias durante todo el intervalo de administración, con valores superiores a ocho veces la CMI<sub>90</sub> en el momento en que se alcanza la concentración plasmática máxima y al menos dos veces cuando la concentración plasmática es más baja (24).

En el caso de la teicoplanina el régimen posológico también se estableció con la finalidad de alcanzar y mantener concentraciones, tanto en el plasma como en el lugar de asiento de la infección, por encima de la CMI de la mayoría de los microorganismos sensibles durante todo el intervalo de administración. Así, la respuesta clínica se asocia con el mantenimiento de concentraciones plasmáticas superiores a 20 mg/l en la artritis séptica o incluso por encima de 40-60 mg/l en la endocarditis estafilocócica (50). Se recomienda administrar un régimen de choque inicial (dos a cinco días), de manera que se facilite la consecución de un rápido equilibrio entre concentraciones plasmáticas y en los tejidos, y por tanto éstas sean terapéuticas desde el inicio. En la mayoría de las indicaciones, la posología convencional de la teicoplanina ha resultado ser tan eficaz como la vancomicina.

En estudios realizados tras la administración de dosis múltiples de quinupristina-dalfopristina (7,5 mg/kg/8 horas) el estado de equilibrio se alcanza a las 48 horas de iniciado el tratamiento, con ligeros aumentos en la C<sub>max</sub> y el ABC entre los días 1 y 4 como consecuencia de una disminución de la eliminación (16).

Modelos farmacocinéticos utilizados para valorar el rango posológico del linezolid demuestran que el estado de equilibrio se alcanza tres días después de iniciada la administración, manteniéndose las concentraciones plasmáticas entre 6 y 16 mg/l (15).

Se ha establecido una relación entre las concentraciones plasmáticas de vancomicina y su toxicidad renal y ótica. La primera se produce en un 5% de los pacientes y se relaciona con el mantenimiento de concentraciones mínimas elevadas (51, 52). Con respecto a la ototoxicidad, todavía no se conoce con certeza si está relacionada con la concentración

plasmática máxima o con la mínima (52). Ambas circunstancias justifican la monitorización de las concentraciones de vancomicina para asegurar su eficacia y prevenir la toxicidad, pero se trata de un tema muy debatido (53, 54).

Con teicoplanina, quinupristina-dalfopristina y linezolid no es necesario monitorizar las concentraciones plasmáticas debido al amplio margen terapéutico, aunque de forma excepcional puede ser aconsejable con la teicoplanina para asegurar la eficacia en algunas situaciones clínicas muy graves en que la depuración podría resultar impredecible (51, 55).

## SITUACIONES ESPECIALES

### Edad

La farmacocinética de los glucopéptidos en niños no presenta grandes variaciones con respecto a los adultos. El volumen de distribución en el equilibrio es similar al de los adultos, mientras que la depuración total es mayor, con semividas de eliminación más cortas (56-58).

No se han realizado estudios con quinupristina-dalfopristina en niños.

Con linezolid, las estimaciones tanto del volumen de distribución como de la semivida de eliminación efectuadas en niños ofrecen valores muy superiores a los observados en adultos. De hecho, los primeros estudios en este sentido apuntan como posología más apropiada 10 mg/kg cada 8-12 horas (59).

En los ancianos, los parámetros farmacocinéticos de los glucopéptidos son semejantes a los que se presentan en pacientes con una disfunción renal moderada, observándose una reducción de la eliminación paralela a la disminución de la depuración de creatinina. La farmacocinética de quinupristina-dalfopristina y linezolid no sufre alteraciones significativas en estos pacientes.

## Enfermedad renal

Existe una buena correlación entre la depuración de creatinina y la eliminación total, obviamente renal, de los glucopéptidos, de tal manera que ambos parámetros se reducen de forma paralela al grado de insuficiencia renal. Las principales modificaciones de los parámetros farmacocinéticos secundarias a esta alteración, así como los necesarios ajustes de la posología, se muestran en la Tabla 4.

La eliminación de quinupristina-dalfopristina se encuentra ligeramente disminuida en los pacientes con insuficiencia renal grave. Sin embargo, no se ha observado la acumulación de ninguno de los antimicrobianos ni de sus metabolitos en pacientes con insuficiencia renal terminal con dosis de 7,5 mg/kg cada 12 horas (61).

La eliminación de linezolid no se ve modificada en función del deterioro de la depuración de creatinina en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal (12). No obstante, los dos metabolitos primarios del linezolid pueden acumularse en caso de insuficiencia renal, en mayor grado conforme más grave es ésta, sin que hasta la fecha se haya establecido la importancia clínica de este hecho.

Las técnicas de depuración extracorpórea, como la hemodiálisis o la diálisis peritoneal continua, apenas consiguen eliminar a los glucopéptidos. Únicamente técnicas más sofisticadas, como la hemodiálisis continua con membranas de alto flujo o la hemodiafiltración continua, han tenido un éxito moderado al conseguir eliminar del plasma hasta un 35% del fármaco (62).

Con quinupristina-dalfopristina se han referido ligeros incrementos del ABC en pacientes sometidos a diálisis peritoneal tras la administración de dosis únicas (17).

Para el linezolid, sin embargo, sí se observa un aumento de la eliminación de este fármaco en pacientes sometidos a diálisis. Por tanto, es necesario retrasar la administración del antibiótico hasta finalizarla o administrar dosis suplementarias tras la sesión (12).

**Tabla 4. Modificación de los parámetros farmacocinéticos de los glucopéptidos en caso de insuficiencia renal (31, 60).**

	Vancomicina				Teicoplanina			
	Cl <sub>T</sub> (ml/min)	Cl <sub>R</sub> (ml/min)	t <sub>1/2</sub> (h)	Intervalo (h)	Cl <sub>T</sub> (ml/min)	Cl <sub>R</sub> (ml/min)	t <sub>1/2</sub> (h)	Intervalo (h)
Función renal normal (Cl <sub>CR</sub> ≥ 100 ml/min)	75-95	65-80	3-8	12	11,4	10	163	
Insuficiencia renal leve (Cl <sub>CR</sub> ≥ 50-100 ml/min)	45-95	40-80	3-13	24	8,4	6	156	48
Insuficiencia renal moderada (Cl <sub>CR</sub> ≥ 10-50 ml/min)	5-35	4-30	13-33	120-168	5	1,4	289	72

Cl<sub>T</sub>: Depuración total; Cl<sub>R</sub>: Depuración renal; Cl<sub>CR</sub>: Depuración creatinina.

## Enfermedad hepática

Por la escasa eliminación extrarrenal de los glucopéptidos, la insuficiencia hepática no tiene repercusión clínica sobre su cinética y no resulta necesario modificar la posología (24).

En los pacientes con cirrosis, los valores medios del ABC de quinupristina-dalfopristina, así como de sus metabolitos, han aumentado en 2,8 y 1,5 veces, respectivamente. Estos datos indican que puede ser necesario un ajuste de la posología en los pacientes con insuficiencia hepática (16).

Los parámetros farmacocinéticos del linezolid no se alteran significativamente en caso de deterioro hepático leve a moderado, por lo cual no resulta necesario ajustar la posología en estos pacientes (12). No se conoce la farmacocinética del linezolid en enfermos con deterioro hepático grave.

## INTERACCIONES

La nefrotoxicidad de la vancomicina puede verse potenciada por el uso concomitante de otros fármacos nefrotóxicos, como aminoglucósidos o antiinflamatorios no esteroideos. Con la teicoplanina no se han descrito interacciones clínicamente relevantes con otros fármacos.

Quinupristina-dalfopristina inhibe la biotransformación de los sustratos de la isoenzima CYP3A4, entre otros nifedipino, midazolam, terfenadina y ciclosporina. Por tanto, la administración de cualquiera de estos fármacos junto con quinupristina-dalfopristina debe realizarse con precaución, monitorizando adecuadamente a los pacientes (16, 63, 64).

El linezolid es un inhibidor reversible no selectivo de la monoamino oxidasa (MAO), por lo cual puede potenciar los efectos de los restantes fármacos que producen este mismo efecto: antidepresivos IMAO e inhibidores selectivos y reversibles de la MAO (RIMA). Además, la administración simultánea de linezolid con fármacos que se metabolizan a través de esta enzima o que aumentan la disponibilidad de los neurotransmisores fisiológicos que son catabolizados por la MAO, puede resultar peligrosa. Entre los fármacos posiblemente implicados se encuentran los simpaticomiméticos directos e indirectos, los fármacos serotoninérgicos, etc.

## REACCIONES ADVERSAS

Los glucopéptidos pueden producir intolerabilidad local que se manifiesta en forma de flebotoxicidad, más frecuente con la vancomicina, lo que exige administrar el fár-

maco diluido y preferentemente a través de un acceso venoso central. Otra forma de manifestación, mucho más leve, es la aparición de dolor local tras la administración intramuscular de teicoplanina, referida hasta por un 10% de los pacientes.

La vancomicina puede producir el denominado "síndrome de cuello rojo", que cursa con una erupción maculopapular que afecta típicamente a la región de la cintura escapular y está producida por una reacción de tipo histaminoide al administrar el fármaco de forma rápida o en concentraciones elevadas. Esta reacción también puede producirse con la teicoplanina, aunque es mucho menos frecuente y se ha descrito en personas que previamente habían experimentado este cuadro tras recibir vancomicina (53).

En tratamientos prolongados con vancomicina se ha descrito neurotoxicidad, que afecta fundamentalmente a la rama coclear del VIII par craneal y que se relaciona con el mantenimiento de concentraciones elevadas durante periodos largos de tiempo. De forma aislada se han descrito casos de toxicidad vestibular. En el caso de la teicoplanina la incidencia de estas manifestaciones desciende hasta un 0,2% (17).

La incidencia de nefrotoxicidad es variable, aunque continúa siendo de mayor relevancia con la vancomicina. A pesar de que la incidencia ha disminuido notablemente, gracias a la pureza de la formulación y a la monitorización sistemática de las concentraciones plasmáticas, todavía se describe en un 5% de los pacientes tratados con el fármaco. En el caso de la teicoplanina se produce toxicidad renal en un 2% de los pacientes.

La administración de quinupristina-dalfopristina a través de un catéter periférico se asocia con dolor e inflamación en el lugar de punción en un 35% a 75% de los casos. El adecuado manejo (utilización de un acceso central, mayor tiempo de infusión) minimiza la aparición de dichos síntomas. También se ha relacionado este tratamiento con una incidencia mayor de mialgias o artralgias (1,3%), leves a moderadas en intensidad, que revierten al suspender el tratamiento. Con menor frecuencia se han referido molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea), erupción y prurito (65-68).

Las reacciones adversas más frecuentemente asociadas al tratamiento con linezolid durante la fase de investigación clínica fueron diarrea (4,2%), náuseas (3,3%) y cefalea (2,1%). También se han notificado casos de mielosupresión (anemia, leucocitopenia, trombocitopenia y pancitopenia) reversible al suspender el tratamiento. El riesgo de aparición de estos efectos parece estar relacionado con la duración del tratamiento, por lo que se recomienda realizar un hemograma semanal.

## CONCLUSIONES

Existen varios aspectos que permiten diferenciar a los distintos antimicrobianos con actividad frente a los patógenos grampositivos. Por un lado, los glucopéptidos, que continúan siendo el tratamiento de elección frente a los patógenos grampositivos resistentes a los betalactámicos; por otro, la asociación quinupristina-dalfopristina, derivados de pristinamicina, y el linezolid, único representante de una nueva familia de antimicrobianos, las oxazolidinonas, que inicialmente podrían considerarse una buena alternativa a los primeros en caso de alergia, intolerancia o ausencia de respuesta a los glucopéptidos. Sin embargo, al margen de estas apreciaciones sustentadas fundamentalmente en el conocimiento del espectro antimicrobiano, existen otros aspectos, como las características farmacocinéticas, que conviene conocer dado que pueden ser de gran utilidad para el manejo clínico de estos antibióticos.

Desde el punto de vista de la absorción, la excelente biodisponibilidad del linezolid tras su administración por vía oral, así como la posibilidad de poder administrar la teicoplanina por vía intramuscular en intervalos de tiempo aceptables (24 horas), permiten concebir la posibilidad de plantearse tratamientos ambulatorios en diversas infecciones que requieren cursos de tratamiento prolongados.

Los volúmenes de distribución de vancomicina, teicoplanina, quinupristina y linezolid, muy similares entre sí, permiten asegurar que la difusión al líquido extracelular es adecuada. Conviene resaltar aquí de manera especial que esta aseveración es perfectamente válida para la teicoplanina, dado que, en contra de la creencia popular de que la fijación a las proteínas y la eficacia son inversamente proporcionales, la fracción de fármaco fijada permanece en equilibrio continuo con la no fijada y, por consiguiente, por cada molécula del fármaco que distribuye o se elimina, otra se desplaza de la fijación a las proteínas del plasma. Por tanto, considerando el intervalo de tiempo extraordinariamente largo que permanece en el plasma, la teicoplanina alcanza concentraciones superiores a la CMI<sub>90</sub> de la mayoría de los cocos grampositivos en tejidos de difícil acceso.

Sin embargo, el linezolid supera a los glucopéptidos y las estreptograminas en su difusión a tejidos donde la existencia de barreras biológicas (LCR) obliga a adoptar medidas extraordinarias en su administración (intratecal) con el fin de alcanzar concentraciones terapéuticas.

Finalmente, también en la eliminación de estos fármacos existen diferencias dignas de ser señaladas. Mientras la eliminación de los glucopéptidos es casi exclusivamente renal por filtración glomerular, quinupristina-dalfopristina y linezolid son metabolizados en su mayor parte. Sin embargo, mientras en el caso de quinupristina-dalfopristina se

encuentra implicado en esta transformación el sistema del citocromo P-450, la metabolización del linezolid se produce por enzimas extramicrosomales, lo que en principio excluye cualquier posibilidad de interacción por esta vía. Así, es necesario realizar un ajuste de la posología en algunas situaciones especiales, como la insuficiencia renal en el caso de los glucopéptidos y la insuficiencia hepática con quinupristina-dalfopristina.

---

**Correspondencia:** E. García Quetglas, Servicio de Farmacología Clínica, Clínica Universitaria de Navarra, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Avenida Pío XII s/n, 31008 Pamplona.  
Tfno.: 948 296 695. E-mail: egquetglas@unav.es

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Vaqué, J. y grupo de trabajo EPINE 1990-1999. *Evolución de la prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. EPINE 1990-1999*. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene, Madrid 1998.
2. Jensen, A.G., Wachmann, C.H., Poulsen, K.B. y cols. *Risk factors for hospital-acquired Staphylococcus aureus bacteremia*. Arch Intern Med 1999; 159: 1437-1444.
3. Pittet, D., Tarara, D., Wenzel, R.P. *Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality*. JAMA 1994; 271: 1598-1601.
4. García-Rodríguez, J.A., García Sánchez, E. *El resurgimiento de los grampositivos: Razones, significado clínico y posibilidades de control*. Rev Clin Esp 1997; 197 (Supl. 2): 3-11.
5. Cohen, M.L. *Epidemiology of drug resistance. Implications for a post-antimicrobial era*. Science 1992; 257: 1050-1055.
6. Levin, B.R., Antia, R., Berliner, E. y cols. *Resistance to antimicrobial chemotherapy: A prescription for research and action*. Am J Med Sci 1998; 315: 87-94.
7. Chopra, I., Hodgson, J., Metcalf, B., Poste, G. *The search for antimicrobial agents effective against bacteria resistant to multiple antibiotics*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 497-503.
8. Reynolds, P.E. *Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989; 8: 943-950.
9. Rodríguez Castilla, J., Buzo Sánchez, L., Cameán Fernández, M., Escudero Santos, I., Ávila Álvarez, J., Miguel del Corral, M. *Glucopéptidos anfóteros en el tratamiento de cocos grampositivos multirresistentes*. Ciencia Farmacéutica 1993; 3: 129-136.
10. Nicas, T., Zeckel, M.L., Braun, D.K. *Beyond vancomycin: New therapies to meet the challenge of glycopeptide resistance*. Trends Microbiol 1997; 5: 240-249.
11. Aumercier, M., Bouhallab, S., Capmau, M.L., Le Goffic, F. *RP 59500: A proposed mechanism for its bactericidal activity*. J Antimicrob Chemother 1992; 30 (Suppl. A): 9-14.
12. Clemett, D., Markham, A. *Linezolid*. Drugs 2000; 59: 815-827.
13. Shinabarger, D.L., Marotti, K.R., Murray, R.W. y cols. *Mechanism of action of oxazolidinones: Effects of linezolid and eperzolid on translocation reactions*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 2132-2136.

14. Swaney, S.M., Aoki, H., Ganoza, M.C., Shinabarger, D.L. *The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria*. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 3251-3255.
15. ZYVOXID™ (linezolid injection, linezolid tablets, linezolid for oral suspension) [package insert]. Kalamazoo, Mi: Pharmacia Upjohn Company; April 2000.
16. Lamb, H.M., Figgitt, D.P., Faulds, D. *Quinupristin/dalfopristin: A review of its use in the management of serious gram-positive infections*. Drugs 1999; 58: 1061-1097.
17. Johnson, C.A., Taylor, C.A., Zimmerman, S.W. y cols. *Pharmacokinetics of quinupristin-dalfopristin in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients*. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 152-156.
18. Bergeron, M., Montay, G. *The pharmacokinetics of quinupristin/dalfopristin in laboratory animals and in humans*. J Antimicrob Chemother 1997; 39 (Suppl. A): 129-138.
19. Verbist, L., Tjandramaga, B., Hendrickx, B. y cols. *In vitro activity and human pharmacokinetics of teicoplanin*. Antimicrob Agents Chemother 1984; 26: 881-886.
20. Rowland, M. *Clinical pharmacokinetics of teicoplanin*. Clin Pharmacokinet 1990; 18: 184-209.
21. Boeckh, M., Lode, H., Borner, K., Höffken, G., Wagner, J., Koeppe, P. *Pharmacokinetics and serum bactericidal activity of vancomycin alone and in combination with ceftazidime in healthy volunteers*. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32: 92-95.
22. Moellering, R.C. *Pharmacokinetics of vancomycin*. J Antimicrob Chemother 1984; 14 (Suppl. D): 43-52.
23. Delmee, M., Melin, P., Peetermans, W., Verbist, L., Verschraegen, G. *Treatment of Clostridium difficile colitis. Summary of a round table held in Brussels on March, 3rd, 1994*. Acta Clin Belg 1995; 50: 114-116.
24. Matzke, G.R. *Vancomycin*. En: Evans, W.E., Schentag, J.J., Jusko, W.J. (Eds.). Applied Pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring. Applied Therapeutics, Vancouver 1992; 15/1-15/31.
25. Stalker, D.J., Wajszczuk, C.P., Batts, D.H. *Linezolid safety, tolerance, and pharmacokinetics following oral dosing twice daily for 14,5 days*. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto 1997; 23.
26. Welshman, I.R., Stalker, D.J., Wajszczuk, C.P. *Assessment of absolute bioavailability and evaluation of the effect of food on oral bioavailability of linezolid*. Antimicrob Agents Chemother 1998; 1 (Suppl. 16): 54.
27. Assandri, A., Bernareggi, A. *Binding of teicoplanin to human serum albumin*. Eur J Clin Pharmacol 1987; 33: 191-195.
28. Krogstad, D.J., Moellering, R.C. Jr., Greenblatt, D.J. *Single-dose kinetics of intravenous vancomycin*. J Clin Pharmacol 1980; 20: 197-201.
29. Rotschafer, J.C., Crossley, K., Zasko, D.E., Mead, K., Sawchuk, R.J., Solem, L.D. *Pharmacokinetics of vancomycin: Observations in 28 patients and dosage recommendations*. Antimicrob Agents Chemother 1982; 22: 391-394.
30. Wilson, P.R. *Clinical pharmacokinetics of teicoplanin*. Clin Pharmacokinet 2000; 39: 167-183.
31. Cheung, R.P.F., DiPiro, J.T. *Vancomycin: An update*. Pharmacother 1986; 6: 153-164.
32. Lenders, H., Walliser, D., Schumann, K. *Teicoplanin-spiegel in tonsillen-, schleimhaut-, knorpel-und knochengewebe*. Fortschrn Antimikrob Antineoplast Chemother 1991; 10-2: 119-121.
33. Massias, L., Dubois, C., de Lentdecker, P., Brodaty, O., Fischler, M., Farinotti, R. *Penetration of vancomycin in uninfected sternal bone*. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 2539-2541.
34. Exner, K., Lang, E., Borsche, A., Lemperle, G. *Efficacy, tolerability and pharmacokinetics of teicoplanin in patients undergoing breast surgery*. Eur J Surg 1992; 567 (Suppl.): 33-38.
35. Kropec, A., Daschner, F.D. *Penetration into tissues of various drugs active against Gram-positive bacteria*. J Antimicrob Chemother 1991; 27 (Suppl. B): 9-15.
36. Martin, C., Bourget, P., Alaya, M. y cols. *Teicoplanin in cardiac surgery: Intraoperative pharmacokinetics and concentrations in cardiac and mediastinal tissues*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 1150-1155.
37. de Lalla, F., Novelli, A., Pellizzer, G. y cols. *Regional and systemic prophylaxis with teicoplanin in monolateral and bilateral total knee replacement procedures: Study of pharmacokinetics and tissue penetration*. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 2693-2698.
38. Bergeron, M.G., Trottier, S., LePage, M.-C. y cols. *A phase I, open-label, single-dose study of blood and blister fluid pharmacokinetics of quinupristin/dalfopristin (Q/D, RP59500, Synercid)*. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto 1997; 24.
39. Fantin, B., Leclercq, R., Ottaviani, M. y cols. *In vivo activities and penetration of the two components of the streptogramin RP 59500 in cardiac vegetations of experimental endocarditis*. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 432-437.
40. Trostorf, F., Reinert, R.R., Schmidt, H. y cols. *Quinupristin/dalfopristin attenuates the inflammatory response and reduces the concentration of neuron-specific enolase in the cerebrospinal fluid of rabbits with experimental Streptococcus pneumoniae meningitis*. J Antimicrob Chemother 1999; 43: 87-94.
41. Steer, J.A., Papini, R.P., Wilson, A.P. y cols. *Pharmacokinetics of a single dose of teicoplanin in burn patients*. J Antimicrob Chemother 1996; 37: 545-553.
42. Buniva, G., Del Favero, A., Bernareggi, A., Patoia, L., Palumbo, R. *Pharmacokinetics of <sup>14</sup>C-teicoplanin in healthy volunteers*. J Antimicrob Chemother 1988; 21 (Suppl. A): 23-28.
43. Le-Liboux, A., Pasquier, O., Montay, G. *Simultaneous high-performance liquid chromatographic determination of quinupristin, dalfopristin and their main metabolites in human plasma*. J Chromatogr B Biomed Sci Appl 1998; 708: 161-168.
44. Wienkers, L.C., Wynalda, M.A., Feenstra, K.L., Slatter, J.G. *In vitro metabolism of linezolid (PNU-100766): Lack of induction or inhibition of cytochrome P450 enzymes and studies on the mechanism of formation of the major human metabolite, PNU-142586*. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco (CA) 1999; A3.
45. Feenstra, K.L., Slatter, J.G., Stalker, D.J. y cols. *Metabolism and excretion of the oxazolidinone antibiotic linezolid (PNU-100766) following oral administration of [<sup>14</sup>C]PNU 100766 to healthy human volunteers*. 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego (CA) 1998; 17.
46. Klustersky, J., Daneu, D., Swings, G., Weerts, D. *Antibacterial activity in serum and urine as a therapeutic guide in bacterial infections*. J Infect Dis 1974; 129: 187-193.
47. Mahmood, I., Bailan, J.D. *The pharmacokinetic principles behind scaling from preclinical results to phase I protocols*. Clin Pharmacokinet 1999; 36: 1-11.
48. Li, R.C., Zhu, M., Schentag, J.J. *Achieving an optimal outcome in the treatment of infections. The role of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials*. Clin Pharmacokinet 1999; 37: 1-16.
49. Bouvier d'Yvoire, M.J., Maire, P.H. *Dosage regimens of antibacterials: Implications of a pharmacokinetic/pharmacodynamic model*. Clin Drug Invest 1996; 11: 229-239.

50. Wilson, A.P.R., Grüneberg, R.N., Neu, H. *A critical review of the dosage of teicoplanin in Europe and the USA*. *Int J Antimicrob Agents* 1994; 4 (Suppl. 1): 1-30.
51. Leader, W.G., Chandler, M.T.H., Castiglia, M. *Pharmacokinetic optimization of vancomycin therapy*. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 327-342.
52. Zimmermann, A.E., Katona, B.G., Plaisance, K.I. *Association of vancomycin serum concentrations with outcomes in patients with gram-positive bacteremia*. *Pharmacotherapy* 1995; 15: 85-91.
53. Cantú, T.G., Yamanaka-Yuen, N.A., Lietman, P.S. *Serum vancomycin concentrations: Reappraisal of their clinical value*. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 533-543.
54. Moellering, R.C. Jr. *Monitoring serum vancomycin levels: Climbing the mountain because it is there?* *Clin Infect Dis* 1994; 19: 1180-1181.
55. Rybak, M.J., Lerner, S.A., Levine, D.P. y cols. *Teicoplanin pharmacokinetics in intravenous drug abusers being treated for bacterial endocarditis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 696-700.
56. Tarral, E., Jehl, F., Tarral, A. y cols. *Pharmacokinetics of teicoplanin in children*. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21 (Suppl. A): 47-51.
57. Asbury, W.H., Darsey, E.H., Rose, W.B., Murphy, J.E., Buffington, D.E., Capers, Ch.C. *Farmacocinética de la vancomicina en neonatos y lactantes: Una evaluación retrospectiva*. *Ann Pharmacother* (Ed. española) 1993; 1: 267-273.
58. Terragna, A., Ferrea, G., Loy, A. y cols. *Pharmacokinetics of teicoplanin in pediatric patients*. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1223-1226.
59. Kearns, G.L., Abdel-Rahman, S.M., Blumer, J.L. y cols. *Single dose pharmacokinetics of linezolid in infants and children*. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 1178-1184.
60. Lam, Y.W.F., Kapusnik-Uner, J.E., Sachdeva, M., Hackbarth, C., Gambertoglio, J.G., Sande, M.A. *The pharmacokinetics of teicoplanin in varying degrees of renal function*. *Clin Pharmacother* 1990; 47: 655-661.
61. Mundlein, E., von Baum, H., Geiss, H.K., Springsklee, M., Zeier, M., Andrassy, K. *Life-threatening infection with multiresistant Staphylococcus epidermidis in a patient with end-stage renal disease: Cure with chloramphenicol and quinupristin/dalfopristin (RP 59500)*. *Infection* 1997; 25: 252-254.
62. Sahai, J., Healy, D.P., Shelton, M.J., Miller, J.S., Ruberg, J., Polk, R. *Comparison of vancomycin and teicoplanin induced histamine release and red man syndrome*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 765-769.
63. Stamatakis, M.K., Richards, J.G. *Interaction between quinupristin/dalfopristin and cyclosporine*. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 576-578.
64. Ballow, C.H., Chevalier, P.J., Geary, W.J., Rey, J.V., Montay, G., Sanderink, G. *Cytochrome P-450 3<sup>A</sup>4 (CYP3A4) inhibition by quinupristin/dalfopristin (Q/D): Interaction with nifedipine (N) in normal volunteers*. 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego (CA) 1998; 24.
65. Moellering, R.C., Linden, P.K., Reinhardt, J., Blumberg, E.A., Bompert, F., Talbot, G.H. *The efficacy and safety of quinupristin/dalfopristin for the treatment of infections caused by vancomycin-resistant Enterococcus faecium*. *Synercid Emergency-Use Study Group*. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 251-261.
66. Nichols, R.L., Graham, D.R., Barriere, S.L. y cols. *Treatment of hospitalized patients with complicated gram-positive skin and skin structure infections: Two randomized, multicentre studies of quinupristin/dalfopristin versus cefazolin, oxacillin or vancomycin*. *Synercid Skin and Skin Structure Infection Group*. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 263-273.
67. Talbot, G.H., Zhu, G.R. *Characterization of arthralgias/myalgias associated with quinupristin/dalfopristin (Synercid)*. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 965.
68. Bompert, F., Dorr, M., Bekele, T. y cols. *Overview of the safety and tolerability of quinupristin/dalfopristin (Synercid, RP 59500) in the global development program*. 20th International Congress of Chemotherapy, Sydney 1997; 44-45.