

Lincosamidas

J.-P. Stahl

La lincosamina es un antibiótico obtenido en 1962 por purificación, a partir de un actinomiceto, que dio lugar a dos moléculas comercializadas: la lincomicina y la clindamicina. La clindamicina es, en la práctica, la lincosamida de referencia, citada en todas las recomendaciones. Estos dos antibióticos inhiben la transpeptidación necesaria para la síntesis proteica bacteriana. Su actividad es bacteriostática. El espectro natural se limita a los cocos grampositivos y algunos anaerobios (*Bacteroides*, *Clostridium*, excepto *Clostridium difficile*, *Peptostreptococcus* y *Propionibacterium acnes*). La resistencia bacteriana a la clindamicina y a la lincomicina es cruzada. El mecanismo de eflujo activo está controlado por los genes *mef* (fenotipo M, resistencia a los macrólidos y similares con cadena en C14 o C15). La resistencia MLSb (modificación del blanco ribosómico) está controlada por los genes *erm*. Esta resistencia es, o bien constitutiva (cMLSb), o bien inducible (iMLSb). La clindamicina tiene una buena difusión tisular, hueso y abscesos particularmente, pero la difusión al líquido cefalorraquídeo (LCR) es insuficiente para una eficacia terapéutica. La distribución intracelular permite la obtención de concentraciones eficaces en la célula infectada. Las indicaciones son todas las infecciones por cocos grampositivos, excepto las formas clínicas graves o las infecciones endovasculares, a causa del carácter bacteriostático de estas moléculas. La ausencia de repercusión de la resistencia a la meticilina hace a la clindamicina particularmente interesante en caso de infección por estafilococo resistente a la meticilina (SARM) sospechado o demostrado. La asociación de pirimetamina y clindamicina es una alternativa terapéutica para el tratamiento de la toxoplasmosis grave en pacientes inmunodeprimidos por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

© 2017 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Lincosamida; Lincomicina; Clindamicina; Coco grampositivo; Estafilococo; Anaerobios

Plan

■ Introducción	1
■ Estructura	1
Lincosamida	1
Clindamicina	1
■ Modo de acción	2
■ Espectro de actividad natural	2
■ Resistencias	2
Resistencias naturales	2
Resistencias adquiridas	2
Epidemiología de la resistencia	2
■ Farmacocinética y farmacodinámica	2
■ Efectos indeseables	3
Leves y frecuentes	3
Graves y raros	3
■ Indicaciones terapéuticas	3
Infecciones cutáneas	3
Infecciones óseas	3
Toxoplasmosis	3
■ Conclusión	3

■ Introducción

La lincosamina es un antibiótico obtenido en 1962 por purificación, a partir de un actinomiceto (*Streptomyces lincolnensis*), aislado del suelo en la región de Lincoln, Nebraska (Estados Unidos), de ahí su nombre.

Las lincosamidas forman parte de una familia de antibióticos que comprende dos representantes: la lincomicina y la clindamicina. Es usual, teniendo en cuenta la similitud de su actividad antibacteriana, integrarlos con los macrólidos, en un conjunto denominado « macrólidos y similares » que comprende, además de las lincosamidas, los macrólidos, las sinergistinas y los ketólidos.

En 1968 ^[1], estaba claro que la clindamicina tenía una actividad antibacteriana superior a la lincomicina, así como una mejor biodisponibilidad por vía oral. Desde entonces, la clindamicina es, en la práctica, la lincosamida de referencia, citada en todas las recomendaciones. Esta molécula está inscrita en la lista de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los medicamentos esenciales desde 2013 ^[2].

■ Estructura Lincosamida

La estructura química es específica, diferente de los macrólidos. Se caracteriza por un aminoácido y un azúcar unidos por un enlace amida. En la práctica, una amida es un compuesto orgánico que deriva de un ácido carboxílico. Posee un átomo de nitrógeno unido a su grupo carbonilo. Su función, en este caso, es unir aminoácidos entre sí. La lincomicina está constituida según este esquema general, diferente de los macrólidos.

Clindamicina

Se trata de un derivado semisintético de la lincosamina.

Cuadro 1.
Espectro natural de las lincosamidas.

Especies sensibles	Aerobios grampositivos: <i>Bacillus cereus</i> , <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Erysipelothrix</i> , <i>Staphylococcus meti-S</i> , <i>Staphylococcus meti-R</i> , <i>Streptococcus B</i> , <i>Streptococcus</i> no agrupables, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> Aerobios gramnegativos: <i>Campylobacter</i> Anaerobios: <i>Actinomyces</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Capnocytophaga</i> , <i>Clostridium</i> diferentes de <i>perfringens</i> y <i>difficile</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Mobiluncus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Veillonella</i> Otros: <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Leptospirae</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Especies resistentes	Aerobios grampositivos: <i>Corynebacterium jeikeium</i> , enterococos diferentes de <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Listeria</i> , <i>Nocardia asteroides</i> , <i>Rhodococcus equi</i> Aerobios gramnegativos: bacilos gramnegativos no fermentadores (<i>Acinetobacter</i> , <i>Pseudomonas</i> , etc.), <i>Branhamella catarrhalis</i> , enterobacterias, <i>Haemophilus</i> , <i>Legionella</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Pasteurella</i> Anaerobios: <i>Clostridium difficile</i> ; Otros: micobacterias, <i>Ureaplasma urealyticum</i>

■ **Modo de acción**

Estos dos antibióticos actúan fijándose a la subunidad 50S de los ribosomas, lo cual inhibe la etapa de transpeptidación, necesaria para la síntesis proteica bacteriana. Se trata de antibióticos con actividad bacteriostática.

■ **Espectro de actividad natural**

Este espectro no prejuzga la epidemiología de la resistencia. Simplemente indica una posibilidad de sensibilidad. Las concentraciones críticas separan las cepas sensibles de las cepas de sensibilidad intermedia y, estas últimas, de las resistentes: $S \leq 2 \text{ mg/l}$ y $R > 2 \text{ mg/l}$.

El espectro se limita (Cuadro 1) a los cocos grampositivos y algunos anaerobios (*Bacteroides*, *Clostridium*, excepto *Clostridium difficile*, *Peptostreptococcus* y *Propionibacterium acnes*).

Actinomyces es una bacteria filamentosa grampositiva, para la que la concentración mínima inhibitoria (CMI) de la clindamicina es de 1 mg/l [3].

La CMI de la clindamicina para *Chlamydia trachomatis* se extiende de 0,25 a 2 mg/l, con una CMI 90 de 2 mg/l [4]. De hecho, esta molécula parece inferior a los diversos comparadores para esta especie bacteriana, particularmente a la azitromicina, en la gran familia de los macrólidos y similares.

Finalmente, la clindamicina es activa sobre *Toxoplasma gondii* [5]. El mecanismo de acción es complejo. In vitro, concentraciones un 50% superiores a la CMI no producen ningún efecto inmediato sobre la multiplicación parasitaria. Sólo durante un segundo ciclo de multiplicación en una vacuola de una nueva célula, el antibiótico inhibe la replicación. La intensidad de esta inhibición depende de la concentración de antibiótico, pero también de la duración de la exposición al antibiótico durante el primer ciclo de multiplicación. Esta constatación explica el efecto retardado, constatado en la clínica.

■ **Resistencias**

La resistencia bacteriana a la clindamicina y a la lincomicina es idéntica, no existen diferencias entre una y otra. Esta resistencia

depende principalmente de dos mecanismos [6, 7]: un eflujo activo o una modificación del blanco ribosómico.

El mecanismo de eflujo activo se debe a una bomba membrana-ria, controlada por los genes *mef*. Este mecanismo confiere una resistencia únicamente a los macrólidos y similares con cadena en C14 o C15. Se trata del fenotipo M. La modificación del blanco ribosómico, llamado resistencia MLSb, es la consecuencia de la acción de metilasas, controladas por los genes *erm*. Esta resistencia es constitutiva (cMLSb) o inducible (iMLSb).

Resistencias naturales

Los bacilos gramnegativos son naturalmente resistentes, a causa de la impermeabilidad de su pared a estas moléculas. De la misma manera, los enterococos (aunque son cocos grampositivos) son naturalmente resistentes.

Resistencias adquiridas

La resistencia a los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas (MLSb) depende de los genes *erm* C o A. Es posiblemente inducible y, en este caso, una resistencia a la eritromicina, combinada con una sensibilidad a las lincosamidas, debe asociarse al concepto de raros casos clínicos de fracaso terapéutico por selección de mutan-tes resistentes. Esta frecuencia de mutación se sitúa alrededor de 10^{-8} [8].

Epidemiología de la resistencia

La clindamicina mantiene una sensibilidad muy importante sobre el estafilococo (99 frente al 70% para la eritromicina) en la evaluación de las cepas de portadores [9]. Otro estudio sobre cepas aisladas en pacientes que padecían una infección cutánea adquirida en la comunidad indicaba una sensibilidad del 97% de las cepas a la clindamicina [10].

La proporción de cepas resistentes a los macrólidos analizadas por el Centre National de Référence (CNR) francés evolucionó del 13,5% (10/74) en 1999 al 23% (19/82) en 2002 para las cepas inva-sivas, y del 8% (14/177) en 1995 al 23% (58/247) en 2002 para las cepas no invasivas. En 2003, superaban el 20% del conjunto de las cepas [11]. Más recientemente [12], la resistencia del estreptococo del grupo A a la clindamicina variaba del 8,4 al 14,3% según la edad. El 76% de las cepas resistentes eran de fenotipo MLSb consti-tutivo, bajo el control del gen *erm* (B). Las otras cepas albergaban el gen *mef* (A) (18%) y el gen *erm* (A) (6%). Como se puede ver a partir de estos ejemplos, esta epidemiología de la resistencia a los macrólidos, particularmente a las lincosamidas, es extremada-mente movедida y variable de un lugar a otro, por una parte, a causa de la presión de la selección antibiótica y, por otra parte, a causa de la circulación de clones portadores de la resistencia, que dan lugar a verdaderas epidemias locales, regionales o nacionales.

Los cocos anaerobios grampositivos están incluidos en el espec-tro de la clindamicina, y la frecuencia de la resistencia se sitúa actualmente hacia el 4% [13].

En cuanto a *Bacteroides*, la sensibilidad a la clindamicina se sitúa hacia el 60% [14]. Sin embargo, la evolución de la resistencia a *Bacteroides* hace imposible la utilización de la clindamicina sin evaluación previa de la sensibilidad [15].

■ **Farmacocinética y farmacodinámica**

La clindamicina tiene una buena difusión tisular, particular-mente en el hueso y los abscesos, pero la difusión al líquido cefalorraquídeo (LCR) es limitada e insuficiente para una efica-cia terapéutica [16–18]. Además, la distribución intracelular permite la obtención de concentraciones eficaces en la célula infectada [19].

Vía oral: el 90% de la dosis se absorbe, y el pico sérico se alcanza en la primera hora siguiente a la toma. El pico sérico obtenido con la clindamicina es dos veces superior al de la lincomicina [1]. Este pico es de 2,5-3,5 mg/l, después de una dosis de 300 mg. La absorción no se modifica con la alimentación.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8757846>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8757846>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)