

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

## Las oxazolidinonas como alternativa en el tratamiento del *Staphylococcus aureus* multirresistente

### Oxazolidinones as an Alternative in the Treatment of Multiresistant *Staphylococcus Aureus*

Maira Quiros Enríquez<sup>1</sup> Diana Rosa Fernández Ruíz<sup>1</sup> Belkis Barrios Romero<sup>1</sup> Pedro Miguel Milián Vázquez<sup>1</sup> Yacelys Cisneros Napóles Lucía Noa Justafé

<sup>1</sup> Universidad Ciencias Médicas, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba, CP: 55100

**Cómo citar este artículo:****Resumen**

Las infecciones provocadas por cepas resistentes se hacen cada día más difíciles de tratar con los antibióticos disponibles. Las causadas por *Staphylococcus aureus* multirresistente han alcanzado niveles sin precedentes y escasean los medicamentos efectivos para combatirla. La resistencia bacteriana es un problema global que disminuye las opciones terapéuticas en infecciones intra y extrahospitalarias y aumenta las posibilidades de fracaso y los costos de los tratamientos. Esta revisión pretende describir los mecanismos de resistencia de las cepas de *Staphylococcus aureus* y caracterizar las oxazolidinonas (linezolid), como una alternativa para el tratamiento de infecciones por este germen.

**Palabras clave:** oxazolidinonas, *staphylococcus aureus*, infecciones estafilocócicas, farmacorresistencia bacteriana

**Abstract**

Infections caused by resistant strains are becoming more difficult to treat with available antibiotics. Those caused by multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* have reached unprecedented levels and effective drugs to treat them are often scarce. Bacterial resistance is a global problem that decreases therapeutic options in infections of both, hospitalized and non-hospitalized patients. They increase the chances of failure as well as treatment costs. This review is aimed at describing the resistance mechanisms of *Staphylococcus aureus* strains and at characterizing oxazolidinones (linezolid), as an alternative for the treatment of infections caused by this germ.

**Key words:** oxazolidinones, *staphylococcus aureus*, staphylococcal infections, drug resistance, bacterial

**Aprobado:** 2013-02-11 09:50:14

**Correspondencia:** Maira Quiros Enríquez. Universidad Ciencias Médicas Cienfuegos [mairaq@ucm.cfg.sld.cu](mailto:mairaq@ucm.cfg.sld.cu)

## INTRODUCCIÓN

Los antimicrobianos constituyen uno de los grupos farmacológicos de mayor prescripción y uso. La elevada frecuencia observada en la prescripción está condicionada por su evidente eficacia en la curación y en la prevención de múltiples infecciones. Sin embargo, existe abundante evidencia bibliográfica sobre el uso incorrecto que frecuentemente se hace de los diferentes antimicrobianos, superando incluso el 50 % de las prescripciones.<sup>1-4</sup> De ahí que las acciones tendientes a racionalizar el consumo de estos medicamentos estén centradas en elevar la calidad de la atención de salud brindada al paciente y a la comunidad.

El uso indiscriminado de este grupo farmacológico puede producir efectos desfavorables, como limitación de la eficacia, retraso en el diagnóstico de enfermedades, aumento del riesgo de complicaciones, reacciones adversas que en ocasiones pueden poner en peligro la vida de los pacientes, interacciones medicamentosas y el desarrollo de resistencia bacteriana que cada día se hace más creciente.

La resistencia bacteriana a los antimicrobianos es motivo de preocupación mundial. Se prevé que en los próximos años la utilidad de los antimicrobianos usados para tratar infecciones por bacterias grampositivas sea mínima, lo que conllevaría a la misma situación de hace más de 50 años, cuando los pacientes morían por infecciones estreptocócicas y estafilocócicas al no disponer de tratamientos útiles.

La resistencia bacteriana, además de poner en peligro la eficacia de los programas de atención de salud, puede constituir un grave riesgo epidemiológico, al diseminarse de un lugar a otro, extenderse de áreas donde son más altos los reportes de resistencia, de los hospitales hacia la comunidad e, incluso, por diferentes regiones y países.<sup>5-10</sup>

El auge que ha alcanzado el tema en los últimos años y el llamado de la Organización Mundial de la Salud a la utilización racional de los antimicrobianos para combatir la multiresistencia de las bacterias, han motivado la realización de la presente revisión bibliográfica, cuyo objetivo es caracterizar las oxazolidinonas (linezolid) como una alternativa de tratamiento en las infecciones por cepas *Staphylococcus aureus* multiresistente, para lo cual se consultó

la literatura nacional e internacional más actualizada, relacionada con esta temática.

## DESARROLLO

El manejo de los antimicrobianos es un arte complicado, debe fundamentarse en un juicio clínico del diagnóstico y exige al médico conocimiento e integración de múltiples disciplinas, como microbiología, patología de las enfermedades infecciosas, epidemiología general, local y por grupos de edad, farmacología, alergias e interacciones medicamentosas, y comportamiento de la resistencia bacteriana; todo ello para lograr un máximo efecto terapéutico del fármaco.<sup>1-3,11</sup>

El clásico triángulo de Davis, ilustra la relación entre el microorganismo, el huésped y el antimicrobiano, y es el sustrato de las bases farmacológicas del tratamiento antimicrobiano al integrar los criterios clínicos, microbiológicos, farmacológicos y terapéuticos a tener en cuenta para lograr la mayor eficacia con el menor riesgo y costo posible.<sup>3,12,13</sup>

Los criterios clínicos tienen como objetivo fundamental mejorar la indicación y elección del antimicrobiano, siendo de capital interés el conocimiento adecuado de los factores a tener en cuenta. De todos ellos, el más importante es el diagnóstico clínico correcto de enfermedad infecciosa bacteriana, junto con el conocimiento global del paciente como factor activo de la infección. Así, hay que saber el tipo de paciente (edad, hábitos, profesión, residencia) y la situación de sus principales funciones (renal, hepática, hematológica, cardíaca, respiratoria, SNC), valorando por el conjunto de estos datos, la perspectiva de vida de su enfermedad de base, que constituye el parámetro más importante en el pronóstico de todo proceso infeccioso.<sup>3,11,14-16</sup>

El *Staphylococcus aureus* es clasificado como un coco gram positivo, coagulasa positiva, clasificado como peligroso para el hombre por su potencial patogénico y por su virulencia, así como por su capacidad de adquirir resistencia a diferentes grupos de antibióticos. Estas bacterias pueden diseminarse en el medio ambiente por diferentes vías; un 50 % puede ser portado por los adultos en las fosas nasales o la superficie cutánea. Se puede transmitir por vía aérea, pero el medio más habitual de diseminación es a través de las manos de los profesionales de la salud.<sup>10,17</sup>

El tratamiento de las infecciones por esta bacteria está dirigido hacia dos vertientes: el tratamiento farmacológico y el no farmacológico. Muchos antimicrobianos disponibles muestran efecto contra las cepas *in vivo*, sin embargo, el rápido desarrollo de la resistencia, así como la incapacidad de estos fármacos para actuar en la parte necrótica central de la lesión, hace difícil erradicar a los estafilococos patógenos de las personas infectadas, por lo que es esencial el drenaje de las lesiones supurantes cerradas.<sup>8,9,16,17</sup>

La selección y la dosis del antimicrobiano dependen de la localización de la infección, la gravedad del proceso y la probabilidad de cepas resistentes. La mayor parte de las cepas de origen comunitario son sensibles a las penicilinas, resistentes a penicilinasas (meticillin, oxacillin, nafcillina, cloxacillina, dicloxacillina), cefalosporinas, carbapenemos (imipenem, meropenem, ertapenem), mácrolidos, vancomicina y teicoplanina, entre los más utilizados; aunque en los últimos años han aparecido cepas resistentes a meticillina adquiridas en la comunidad, por lo que se ha hecho necesario el uso de otros antimicrobianos más potentes, como la clindamicina y las tetraciclinas de segunda generación (doxiciclina y minociclina).<sup>4,5,18,19</sup>

En el medio hospitalario la frecuencia de las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticillina (SARM) ha aumentado considerablemente y en estos momentos se ha transformado en el coco gram positivo más problemático y difícil de tratar a nivel nosocomial.<sup>20,21</sup>

Una propiedad de los cocos gram positivos, en particular los pertenecientes al género *Staphylococcus aureus*, es la formación de biopelículas causantes del fracaso terapéutico y recidivas, por lo que la actividad de los antimicrobianos en estas estructuras y sobre las bacterias en fase vegetativa, puede ser de enorme relevancia para la decisión terapéutica.<sup>5,13,22,23</sup>

Específicamente el *Staphylococcus aureus*, utiliza de forma simultánea varias modalidades de resistencia, y los antimicrobianos pueden ser atacados por todos estos mecanismos, de ahí que hoy resulte tan difícil el tratamiento de las infecciones donde esta bacteria es el agente causal.<sup>4,12-15</sup>

La producción de enzimas que destruyen e

inactivan el antimicrobiano es un mecanismo muy común desarrollado por los diferentes grupos de bacterias; producción de enzimas permanentes (constitutivas) o transitorias (inducibles) que se encargan de inactivar o destruir el antibiótico antes que interactúe con su sitio de acción en la célula bacteriana. Este mecanismo es muy eficiente, ya que produce daño en el medicamento sin dejar secuelas en la bacteria, por ejemplo: enzimas betalactamasas y enzimas fosforilantes o acetilantes que afectan a los aminoglucósidos y la clorafenicol acetiltransferasa.

El mecanismo mejor conocido es el que conduce a la destrucción del anillo betalactámico por la acción de las betalactamasas, enzimas codificadas por genes cromosómicos o de transferencia, localizados en plásmidos o transposones, capaces de inactivar diversos fármacos del grupo de los betalactámicos. En las bacterias gram positivas, especialmente los estafilococos, las betalactamasas suelen ser enzimas plasmídicas inducibles y extracelulares, que se segregan al exterior de la bacteria a través de dos pasos. En las bacterias gram negativas, las betalactamasas son de origen plasmídico o por transposones, constitutivas y se encuentran en el espacio periplásmico como una barrera protectora de las proteínas fijadoras de penicilina. En el caso de los aminoglucósidos, la inhibición por enzimas modificantes es el principal mecanismo de resistencia que aparece frente a este grupo de fármacos, generando compuestos incapaces de alterar las funciones del ribosoma.

Otro mecanismo de resistencia utilizado por estas bacterias, es la reducción de la permeabilidad, que al ser modificada, disminuye la cantidad del antibiótico que alcanza el sitio diana.

En las bacterias gram positivas, el péptido glicano ofrece una pequeña resistencia a la difusión de pequeñas moléculas como los antibióticos, mientras que, por el contrario, los gram negativos disponen de una segunda membrana constituida por liposacáridos que confieren a la membrana más fluidez. El paso a través de la membrana externa depende de la existencia de unas proteínas llamadas porinas, que actúan como canales de difusión de los agentes antimicrobianos que no pueden atravesar las membranas.<sup>24</sup>

Desde el mismo comienzo de la utilización clínica

de los antimicrobianos, se comenzaron a reportar cepas bacterianas resistentes a estos. Uno de los primeros casos fue la identificación de las enzimas inactivadoras de penicilinas (penicilinasas), descritas por Kirby en 1944 como causa de la resistencia de cepas de *Staphylococcus aureus* frente a este antibiótico, que había comenzado a utilizarse apenas en 1941.<sup>10,17-19</sup>

Años después, la diseminación de este tipo de resistencia entre los estafilococos, principales productores de la sepsis nosocomial, hizo necesaria la búsqueda de nuevos antimicrobianos para combatirlos. En 1956 fue descubierto un nuevo antibiótico a partir de cultivos de *Streptomyces orientalis*, aislado de tierras de Borneo, que resultó ser la hoy conocida vancomicina, con alta efectividad frente a los estafilococos productores de penicilinasas, la cual comenzó a utilizarse en 1958, pero con una alta toxicidad.<sup>2,3,24,25</sup>

En la década de los 60 aparecen las primeras cefalosporinas y las penicilinas antiestafilocócicas, lo que significó un paso de avance en el tratamiento de las infecciones causadas por el *Staphylococcus aureus*.<sup>20,21</sup> En 1961 aparecen las primeras cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la metilicina, pero no fue hasta principios de la década de los 70 que la situación se volvió más alarmante, teniendo que ser retomada la inicialmente abandonada vancomicina debido a que estas cepas de estafilococos tenían y tienen la característica dentro de su mutación genética, a través del gen *mecA* de presentar resistencia frente a todos los compuesto betalactámicos.<sup>5,9,26-28</sup>

En 1979, entre el 60 y el 80 % de este microorganismo en la comunidad era resistente a la penicilina. A finales de la década del 80, el 8 % de los estafilococos áureos a nivel hospitalario eran resistentes a la metilicina, y para finales de la década del 90 estas cepas ya se convirtieron en resistentes a la vancomicina.<sup>26</sup>

La resistencia bacteriana obliga al desarrollo y utilización de nuevos antibacterianos, que son más costosos y a veces más tóxicos que los empleados habitualmente. Es importante evitar la aparición de la resistencia bacteriana, así como disponer de antimicrobianos de reserva para enfrentar con éxito las infecciones graves provocadas por microorganismos resistentes.

Debe tenerse presente que desde el descubrimiento hasta la comercialización de un nuevo medicamento transcurre aproximadamente diez años, mientras que las bacterias producen sus variedades resistentes en períodos más cortos de tiempo y más económicos, por ello es importante mantener y cumplir con los mecanismos regulatorios que permitan controlar el cumplimiento de las políticas de antibióticos a nivel de la comunidad, de las instituciones hospitalarias y a nivel de país.<sup>29</sup>

En la actualidad se dispone de nuevos antimicrobianos activos frente a los cocos gram positivos multiresistentes como: oxazolidinonas (linezolid, eperzolida), streptograminas (dalfopristina, quinupristina), ketólidos (talitromicina), nuevos macrólidos y la dactomicina. Dentro de estas nuevas opciones terapéuticas una que ha tomado gran auge por su efectividad y seguridad han sido las oxazolidinonas.

El linezolid es un antimicrobiano sintético, primer miembro del grupo de las oxazolidinonas aprobado para el tratamiento de las infecciones graves por bacterias gram positivas resistentes a la vancomicina.<sup>13</sup>

Su mecanismo de acción difiere del de otros antibióticos que impiden la síntesis bacteriana de proteínas, habitualmente mediante la interferencia con el proceso de elongación,<sup>2,6,18,22,13</sup> dado que inhibe la síntesis proteica bacteriana en un estadio temprano y bloquea el montaje del complejo de iniciación requerido para la síntesis de proteínas, su unión se produce específicamente al sitio 23S del ARN ribosomal bacteriano de la subunidad 50S, previniendo la formación del complejo 70S funcional, que es un componente esencial en el proceso de síntesis de proteínas en las bacterias.<sup>30-32</sup> Debido a este único mecanismo no tiene resistencia cruzada con otros grupos de antimicrobianos.

Este fármaco es muy activo contra microorganismos gram positivos como *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* (cepas susceptibles y resistentes a metilicina), *Streptococcus pyogenes*, *viridans*, *agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* (en particular cepas sensibles y resistentes a penicilina) y *Enterococcus faecium* y *faecalis*, resistentes a la vancomicina. Posee también actividad in vitro contra *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Pasteurella multocida*, *Mycobacterium tuberculosis spp*, entre otros.<sup>23</sup>

Tiene actividad bactericida sobre los estreptococos (incluido *Streptococcus pneumoniae*) y acción bacteriostática sobre *Staphylococcus spp* y *Enterococcus spp* (incluidos los enterococos resistentes a la vancomicina [ERV], *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina [SAMR] y los estafilococos coagulasa negativos resistentes a la meticilina).<sup>31-33</sup>

La resistencia a linezolid se desarrolla lentamente in vitro, a través de mutaciones en múltiples etapas con una frecuencia menor a  $1 \times 10^9$  a  $1 \times 10^{11}$ . No presenta resistencia cruzada con otros antibióticos por su diferente mecanismo de acción.<sup>33</sup>

El linezolid tiene una absorción rápida y casi completa, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas entre 1 a 2 horas. Tiene muy buena biodisponibilidad oral, lo que permite el alta hospitalaria más precoz en los pacientes tratados con este fármaco. Alcanza concentraciones similares a las obtenidas de la misma dosis por vía intravenosa. Su absorción no se ve alterada con las comidas de forma significativa y debido a que produce un ligero efecto inhibitorio no selectivo de la mono amino oxidasa (MAO) se debe tener cuidado al administrarlo conjuntamente con alimentos que contengan tiramina y otras aminas biógenas, así como fármacos inhibidores de la MAO, que puedan elevar las concentraciones de aminas y provocar efectos adversos con consecuencias desagradables para los pacientes, por ejemplo, elevación de la presión arterial, síndrome serotoninérgico, caracterizado por fiebre, enrojecimiento, sudoración, temblores y delirios; por ello, su uso está contraindicado cuando el paciente recibe otros fármacos inhibidores de esta enzima. Además, se ha asociado con neuropatía, en especial después de la administración prolongada.<sup>31-33</sup> De manera general, hay que considerar todos los riesgos potenciales que implica esta toxicidad.

Es bien distribuido en todos los tejidos, se encuentra como fracción libre en los tejidos bien perfundidos, siendo su unión a proteínas del 31 %. Se caracteriza por su adecuada penetración en el hueso, la piel, tejidos blandos, los pulmones y el líquido cefalorraquídeo, el sudor, la saliva, entre otros. Su vida media es de 5 a 7 horas lo que permite su administración cada doce horas.<sup>31-33</sup>

Su metabolismo se produce principalmente por oxidación del ácido morfolino. No es

metabolizado por el citocromo P450. Un 30 % de la dosis aparece en orina por un mecanismo de reabsorción tubular. No requiere ajustes en insuficiencia renal y hepática.<sup>31-33</sup>

Ensayos clínicos publicados refieren que es un fármaco generalmente bien tolerado. Los efectos adversos más comunes han sido diarrea, cefaleas, náuseas y vómitos; también pueden presentarse alteraciones en los exámenes de función hepática y renal.<sup>32,33</sup> Han sido descritos erupción cutánea, anemia, leucopenia y trombocitopenia, por lo cual deben realizarse controles hematológicos periódicos. Estos efectos desaparecen al suspender el tratamiento.

Se han reportado otros efectos adversos en Estados Unidos y España, como acidosis láctica. En los casos reportados la acidosis no parece tener relación con la edad del paciente, aunque sí los largos períodos de tratamiento y en pacientes que presentan además insuficiencia renal, hepática, donde es más previsible que su desarrollo sea más precoz incluso más grave, por lo que se recomienda monitorear el tratamiento durante la duración de este, algunos autores recomiendan control hematológico y de la función hepática. El mecanismo de acción de este efecto no está claro, parece estar relacionado con la inhibición proteica ribosomal en el sitio 70 S del ribosoma bacteriano.<sup>16</sup>

Los datos ofrecidos en la bibliografía consultada, permiten tomar en cuenta al linezolid para el tratamiento de infecciones complicadas de piel y tejido celular subcutáneo por *Staphylococcus aureus* o *epidermidis*, resistentes a meticilina; al igual que para neumonía por estafilococos resistentes a meticilina y por *streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, así como para infecciones causadas por enterococo resistente a vancomicina.

La *Food and Drug Administration* (FDA) ha autorizado la utilización de linezolid en pacientes pediátricos para el tratamiento de las infecciones intrahospitalarias por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina y vancomicina; y para algunas neumonías adquiridas en la comunidad. En niños con bacteriemia, neumonía e infecciones de la piel y de partes blandas por bacterias gram positivas, el linezolid se asocia con altos índices de curación. Se requiere de más estudios acerca de su tolerabilidad a largo plazo, así como sobre su utilización en otros procesos, como la osteomielitis o la endocarditis.

Se presenta en comprimidos de 400 y 600 mg para la vía oral y en bolsas para infusión endovenosa de 400 mg en 200 ml y 600 mg en 300 ml.<sup>13,30-33</sup> La dosis pediátrica recomendada es de 10mg/kg cada 8 horas y en el caso de los adultos es de 600 mg dos veces por día.

Estudios clínicos demuestran la superioridad de linezolid respecto de la vancomicina en el tratamiento de la NIH por SAMR, con prolongación de la supervivencia. Se estima que esta mayor eficacia se debe a la mejor penetración del fármaco en el parénquima pulmonar. Una de las desventajas de este antimicrobiano es su costo, unas ocho veces mayor que el de la vancomicina. A pesar del bajo nivel de resistencia ante este agente, parece prudente no utilizarlo como tratamiento de primera elección para infecciones no complicadas, sino como una alternativa a la vancomicina en los pacientes con alteraciones renales o que no toleran los glucopéptidos.<sup>34</sup>

## CONCLUSIONES

Después de comparar diferentes fuentes de información y teniendo en cuenta lo estudiado sobre este grupo de antimicrobianos, es posible afirmar que las oxazolidinonas pueden ser una valiosa alternativa en el tratamiento de diversas infecciones, debido a las bondades de su farmacocinética y de su seguridad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lorenzo S, Sangrador A, Casado S. Uso racional de antiinfecciosos. Boletín de uso racional del medicamento [revista en Internet]. 2007 [ cited 10 Mar 2012 ]; XV (1): [aprox. 7p]. Available from: <http://www.scsalud.es/publicaciones/descargar.php?id=4&ld2=14>.
2. Perazzi B, Camacho M, Bombicino K, Flores Z, Vay C, Famiglietti A. Staphylococcus aureus antibióticos nuevos y antiguos antimicrobianos. Rev argent microbiol [revista en Internet]. 2010 [ cited 6 Ene 2013 ]; 42 (3): [aprox. 9p]. Available from: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0325-75412010000300010&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0325-75412010000300010&script=sci_arttext).
3. Espinosa Rivera F, López Suárez AL, Har Caseres M, Toraño Peraza G. Susceptibilidad antibacteriana de cepas Staphylococcus aureus

aisladas en el hospital Clínico Quirúrgicos Hermanos Ameijeiras de La Habana, Cuba. Gaceta de Infectología y Microbiología Clínica Latinoamericana [revista en Internet]. 2012 [ cited 6 Ene 2013 ]; 2 (2): [aprox. 16p]. Available from:

[http://carissafetienne.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=18667&Itemid=#page=67](http://carissafetienne.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=18667&Itemid=#page=67).

4. De Carvalho RR, de Santana ST, da Silva Filho JP, Guimarães de Melo AD, Dias de Oliveira e Silva E, Amorim Gomes AC. Eritema multiforme mayor desencadenado por antimicrobianos. Rev Cubana Estomatol [revista en Internet]. 2010 [ cited 10 Ene 2011 ]; 47 (1): [aprox. 7p]. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75072010000100010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072010000100010&lng=es).

5. Morejón García M. Panorama Infeccioso actual en América Latina. Gaceta de Infectología y Microbiología Clínica Latinoamericana [revista en Internet]. 2012 [ cited 6 Ene 2013 ]; 2 (2): [aprox. 12 p]. Available from: [http://carissafetienne.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=18667&Itemid=#page=67](http://carissafetienne.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=18667&Itemid=#page=67).

6. Contreras Soto J, Cano Rangel MA. El reto de las enfermedades emergentes. Bol Clin Hosp Infant Edo Son. 2008 ; 25 (2): 125-8.

7. Cires Pujol, M. La resistencia a los antimicrobianos, un problema mundial. Rev Cubana Med Gen Integr [revista en Internet]. 2002 [ cited 6 Ene 2013 ]; 18 (2): [aprox. 4p]. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252002000200012&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252002000200012&script=sci_arttext).

8. Martínez L, Calvo J. Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: causas, consecuencias y su importancia para la salud pública. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010 ; 28 Suppl 4: S4-9.

9. Weerasuriya K, Stelling J, O'Brien TF. Renovar los esfuerzos de contención de la resistencia a los antimicrobianos. Boletín de la Organización Mundial de la Salud. 2010 ; 88: 878.

10. Nicola F, Casellas JM. ¿Cómo predecir el éxito o fracaso del tratamiento antibiótico? Qué es y para qué sirve la Farmacocinética - Farmacodinamia. Gaceta de Infectología y Microbiología Clínica Latinoamericana [revista en

- Internet]. 2012 [ cited 6 Ene 2013 ] ; 2 (2): [aprox. 14 p]. Available from: [http://carissafetienne.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=18667&Itemid=#page=67](http://carissafetienne.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=18667&Itemid=#page=67).
11. Alfonso Orta I, Alfonso Carbonell L, Calvo Barbado DM, Cires Pujol M, Cruz Barrios MA, et al. Manual de buenas prácticas de prescripción. La Habana: Editorial Academia; 2010.
12. Carles Zerquera J, Lara García JA, García Gattorno M, Rodríguez Rodríguez R, Santander García S. El uso de antibióticos en la atención primaria de salud. Medisur [revista en Internet]. 2008 [ cited 6 Ene 2013 ] ; 6 (3): [aprox. 6p]. Available from: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/413/569>.
13. Antimicrobial Resistance. Special Eurobarometer [revista en Internet]. 2010 [ cited 6 Ene 2011 ] (338): [aprox. 230p]. Available from: [http://ec.europa.eu/public\\_opinion/archives/ebs/ebs\\_338\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/ebs/ebs_338_en.pdf).
14. Sociedad Española de Quimioterapia. Ayuda a la toma de decisiones terapéuticas. Uso de Antibióticos Orales en Pediatría. Barcelona: Grupo Ars XXI de Comunicación; 2008.
15. Fernández de Orueta L, Díaz V, Ramírez M, Álvarez R. Acidosis láctica inducida por linezolid. Enferm Infecc Microbiol Clin [revista en Internet]. 2009 [ cited 6 Ene 2011 ] ; 27 (9): [aprox. 3p]. Available from: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?f=10&pident\\_articulo=13142803&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=28&ty=85&accion=L&origen=elsevier&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=28v27n09a13142803pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?f=10&pident_articulo=13142803&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=28&ty=85&accion=L&origen=elsevier&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=28v27n09a13142803pdf001.pdf).
16. Fridkin SK. Vancomycin-intermediate and -resistant Staphylococcus aureus: What do the infectious disease specialist needs to know. Clin Infect Dis. 2001 ; 32 (1): 108-15.
17. Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or beta-lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Infect Dis. 2008 ; 8 (1): 53-66.
18. Kalil AC, Murthy MH, Hermsen ED, Neto FK, Sun J, Rupp ME. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: A systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. 2010 ; 38 (9): 1802-8.
19. Collazo M, González JG, Reyes AM, Regateiro AA, Rodríguez RL. La farmacoeconomía como estrategia de racionalización farmacohospitalaria de antimicrobianos en Cuba. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 2005 ; 36 (2): 26-40.
20. Shorr A. Perspectives on Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: The Persistent Pathogen [Internet]. New York: Medscape LLC; 2009. [ cited 10 Ene 2011 ] Available from: <http://www.medscape.org/viewarticle/575548>.
21. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, et al. Invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in the United States. JAMA. 2007 ; 298 (15): 1763-71.
22. Lorenzo Fernández P, Moreno González A, Leza Cerro JC, Lizasoain Hernández I, Moro Sánchez MA, Portolés Pérez A. Antibióticos macrólidos y otros antibióticos. In: Velásquez Farmacología Básica y Clínica. 18a. ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009.
23. Shorr AF. Epidemiology and economic impact of methicillin-resistant Staphylococcus aureus: review and analysis of the literature. Pharmacoeconomics. 2007 ; 25 (9): 751-68.
24. Organización Panamericana de la Salud. Modelo de guía clínica y formulario para el tratamiento de las enfermedades infecciosas [Internet]. Washington DC: OPS; 2008. [ cited 10 Feb 2009 ] Available from: <http://www.paho.org/spanish/ad/dpc/cd/guia-clinica.pdf>.
25. Lorenzo Fernández P, Moreno González A, Leza Cerro JC, Lizasoain Hernández I, Moro Sánchez MA, Portolés Pérez A.. Antibióticos y quimioterápicos. Generalidades. In: Velásquez Farmacología Básica y Clínica. 18a. ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009.
26. Hernández Merino A. Uso prudente de antibióticos: propuestas de mejora desde la pediatría comunitaria. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010 ; 28 Suppl 4: S23-7.
27. Peña Machado MA. Fármacos que actúan sobre los principales agentes biológicos que afectan al hombre. In: Morón Rodríguez FJ. Farmacología Clínica. Enferm Infecc Microbiol Clin. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009. ; 27

(4): p. 236-46.

28. Lázaro E, Oteo J. Evolución del consumo y de la resistencia a antibióticos en España. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2006 ; 30 (1): 10-18.

29. Ripoll MA, Orero A, Vicente D, Navarro A, González J, Prieto J, et al. Evaluación de los criterios de selección de antimicrobianos por los médicos generales y de familia. *Rev Esp Quimioter*. 2008 ; 21 (1): 26-31.

30. Pigrau C, Almirante B. Oxazolidinonas, glucopéptidos y lipopéptidos cíclicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009 ; 27 (4): 236-46.

31. Peña Machado MA. Fármacos que actúan sobre los principales agentes biológicos que afectan al hombre. In: Morón Rodríguez FJ.

Farmacología Clínica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009.

32. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Antibióticos. In: *Farmacología*. 6ta. ed. Barcelona: Editorial Elsevier; 2008.

33. Beers M, Porter R, Jones T, Kaplan J, Berkwitz M. Bacterias y fármacos antibacterianos. In: *El Manual Merck*. Vol III. 11na. ed. Madrid: Editorial Elsevier; 2007.

34. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, Croos Dabrera RV, Wunderink RG. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med*. 2004 ; 30 (3): 388-94.