

## COMUNICACIÓN BREVE

**Telitromicina, una nueva opción terapéutica, de los macrólidos a los ketólidos.****Telitromicine. A new therapeutic option from macrolides to ketolides.**

Dr. Pedro Miguel Milián Vázquez<sup>1</sup>, Dra. Maira Quirós Enriquez<sup>2</sup>, Dra. Arlette Linares Borges<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Especialista de I Grado en Farmacología. Instructor. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Raúl Dorticós Torrado". Cienfuegos. <sup>2</sup>Especialista de II Grado en Farmacología. Asistente. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Raúl Dorticós Torrado". Cienfuegos. <sup>3</sup>Especialista de II Grado en Farmacología. Auxiliar. Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.

**DESCRIPTORES (DeCs):** Antibióticos macrólidos/farmacocin; antibióticos/farmacocin; resistencia microbiana a las drogas

Los macrólidos son un grupo de antimicrobianos que se emplean frecuentemente en las especialidades médicas, por lo que no escapan a un uso indiscriminado y a la aparición de múltiples cepas resistentes a muchos de estos fármacos.

Desde la mitad de la década de los 90 varios grupos de investigación han realizado esfuerzos importantes para conseguir nuevos derivados de este grupo de antimicrobianos con el propósito de eliminar algunas de sus deficiencias, intentando conseguir mayor espectro, más actividad intrínseca antibacteriana, menor labilidad ante los mecanismos de resistencia de las bacterias y mejoras en su farmacocinética, tolerabilidad y seguridad.

A raíz de las investigaciones realizadas apareció un nuevo grupo de antimicrobianos: los cetólidos o ketólidos, sustancias químicas derivadas de los macrólidos de 14 átomos de carbono, concretamente derivados semisintéticos de la eritromicina A, sobre la que se han provocado alteraciones en los azúcares de su molécula; carecen de la a-l-cladinoso en la posición 3 del anillo eritronólido, estructura que se creía fundamental para la actividad de estos compuestos, pero que no es así, y tienen un grupo funcionante ceto en C3(1).

Múltiples han sido los compuestos ensayados, pero de todos ellos los carbamatocetólidos son los más prometedores, y entre ellos el ABT-773 y el HMR 3647, este último más desarrollado, denominado telitromicina -

potencialmente con menor riesgo de interacciones, mayor potencia antibacteriana y menor capacidad de inducir resistencias- ya en fase de estudios clínicos(1-3).

A pesar de que son un grupo recientemente comercializado, sus características prometedoras harán que se disponga de ellos en las farmacias, por lo que los prescriptores deben estar preparados académicamente para recibir este nuevo fármaco y poder realizar un uso racional de él.

La telitromicina actúa análogamente a los macrólidos pero con mayor afinidad que éstos por diferencias a nivel molecular. Inhibe la síntesis proteico bacteriana al fijarse a dos posiciones del 23S RNA ribosomal de la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, lo que bloquea la elongación de la cadena polipeptídica nascente. Estos dos lugares son el A725 del dominio II y el A2058/A2059 del dominio V de la región de la peptidil transferasa. La cadena tipo carbamato en C1,12 condiciona una fuerte interacción en A752 con afinidad por el ribosoma, diez veces mayor que la de eritromicina y seis veces más que la de claritromicina para las cepas sensibles, y mayor de 20 veces para las resistentes tipo macrólido-lincosamida-estreptogramina (MLS), lo que lleva consigo una mayor actividad antibacteriana, sobre todo frente a los cocos grampositivos, y una menor inducción de resistencias. Además, la telitromicina es capaz de bloquear las subunidades ribosomales 50S y 30S(1-4).

Su espectro antimicrobiano es similar al de los macrólidos, pero con actividad adicional frente a algunas cepas resistentes a éstos. Así, en estudios "in vitro" e "in vivo" telitromicina se ha mostrado activa frente a

**Recibido:** 22 de julio de 2004

**Aprobado:** 15 de septiembre de 2004

**Correspondencia:**

Dr. Pedro Miguel Milián Vázquez

patógenos respiratorios comunes Gram positivos: *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo cepas resistentes a penicilina y estreptomina), *Streptococcus pyogenes* y *Stafilococcus aureus* (incluyendo cepas resistentes a metilicina); Gram negativos: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catharralis*, *Bordetella pertussis* y *Campylobacter* spp. Y atípicos: *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*(1-6).

La telitromicina se absorbe rápidamente por vía oral, con una biodisponibilidad del 57 %, y no se afecta con las comidas; presenta gran estabilidad en medio ácido.

Alcanza concentraciones plasmáticas elevadas (máximas entre una y dos horas) y mantenidas (tiempo de vida media de 9,8 horas, así como efecto posantibiótico). La distribución histica es buena, con altas concentraciones en el líquido intersticial pulmonar y en los polimorfonucleares (PMN) neutrófilos, también en las amígdalas, el oído medio y los senos paranasales. Un 70 % de la dosis se metaboliza en el hígado por las enzimas del citocromo P450. Se excreta por la orina y las heces. No es necesario modificar la dosis en los ancianos ni en los enfermos con insuficiencia hepática o renal. Su perfil farmacocinético permite su administración en una única dosis al día; alcanza concentraciones elevadas y sostenidas en tejidos, líquidos y mucosas respiratorias, que superan la concentración mínima inhibitoria de la mayoría de los patógenos respiratorios mencionados. La duración total del tratamiento es de 5 días, salvo en caso de neumonía que es de 7-10 días(2,4,7,8).

En varios ensayos clínicos comparativos, aleatorizados y a doble ciegas (la mayoría publicados sólo en forma de resúmenes o posters), la telitromicina (800 mg/día por 10 días en adultos) ha mostrado una eficacia similar - resultados clínicos y microbiológicos- a amoxicilina (1 g 3 veces/día por 10 días) y trovafloxacino (200 mg/día por 10 días), en pacientes con neumonía comunitaria neumocócica y atípica, incluyendo en algunos estudios mayores de 65 años y casos graves con bacteriemia (2,3,5,6). Asimismo, la telitromicina (800 mg por 5 días) ha mostrado una eficacia equivalente a amoxicilina/ácido clavulánico (500/125 mg 3veces/día por 10 días) y cefuroxima axetilo (500 mg 2 veces/día por 10 días) en el tratamiento de las exacerbaciones de la bronquitis crónica; y la fenoximetilpenicilina (500 mg 3 veces/día por 10 días) y claritromicina (250 mg 2 veces/día por 10 días) en el tratamiento de la faringoamigdalitis por estreptococo beta-hemolítico del grupo A. En el tratamiento de la sinusitis aguda, su eficacia- en régimen de 5 ó 10 días- se ha mostrado comparable a la de amoxicilina/ ácido clavulánico (500/125 mg 3veces/día por 10 días)(2,5,6). Recientemente se publicó un estudio en el que se realizó un análisis de 13 ensayos clínicos fase III y se concluye que la telitromicina puede

constituir una opción útil en el tratamiento empírico de las infecciones respiratorias altas y bajas adquiridas en la comunidad(9).

Está indicada en pacientes mayores de 18 años para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, la reagudización de la bronquitis crónica y la sinusitis aguda. En los pacientes mayores de 12 años se indica para las faringoamigdalitis producidas por estreptococos del grupo A, como alternativa, cuando el tratamiento con betalactámicos no se considera adecuado(1-3,5,6).

Los principales efectos adversos asociados al uso de la telitromicina en los ensayos clínicos realizados han sido las diarreas (2,5-19,9 %) y las náuseas (4,6-11,7 %). Se ha descrito, también, incremento de los valores de las pruebas de función hepática, vómitos, dolor abdominal, cefalea y mareos(2-6). Su toxicidad gastrointestinal ha sido más frecuente que la de amoxicilina, claritromicina, trovafloxacino y fenoximetilpenicilina (todos a altas dosis), pero mostró una incidencia comparable a cefuroxima axetilo e inferior a amoxicilina/ácido clavulánico(2,5,6). Se han notificado varios casos de exacerbación del cuadro de la miastenia gravis en pacientes que recibían telitromicina; se desconoce el mecanismo exacto por el que se produce este efecto adverso. No se recomienda el uso de telitromicina en pacientes con miastenia gravis, excepto si no se puede utilizar otra alternativa terapéutica(10); tampoco se debe administrar este fármaco durante el embarazo ni la lactancia y se contraindica, a pesar de su bajo potencial de interacciones farmacológicas, cuando se administran otros fármacos como: cisaprida (retirada del mercado), derivados de los alcaloides del ergot, pimozida, astemizol y terfenadina(4,5).

Los datos ofrecidos permiten que se considere a la telitromicina como un antimicrobiano de utilidad potencial en el tratamiento de infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad, en caso de sospecha o confirmación de cepas multirresistentes a penicilinas, macrólidos o ambos; especialmente cuando se trata de infecciones neumocócicas, en zonas de elevada prevalencia de resistencias a estos fármacos. Sin embargo, la información sobre el posible desarrollo de resistencias asociadas a su uso es todavía limitada y además, su costo es superior (al menos el doble) al de cualquiera de los antimicrobianos comparables. Por lo tanto, mientras que los ensayos clínicos realizados no sean publicados en su totalidad, es difícil establecer su papel en la terapéutica de este tipo de infecciones y por el momento, parece recomendable que su utilización se valore detenidamente, teniendo en cuenta el tipo de infección y el patrón de resistencia de cada zona geográfica.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Gobernado M. Antibióticos cetólidos. Rev Esp Quimiot [en línea] 2000 [fecha de acceso:6 de octubre de 2003]; 13 (3). URL disponible en: <http://www.prous.com/seq/revista/03000/edi1.html>
2. Telitromicina. Ficha de Novedad Terapéutica 2002; 1.
3. Julia A. Telithromycin. Drugs 2001; 61(6): 815-29.
4. García Messina O. Telitromicina. Rev Soc Med Int Buenos Aires [en línea] 2002 [fecha de acceso:4 de noviembre de 2003]; 3(2). URL disponible en: [http://www.drwebsa.com.ar/smiba/med\\_interna/vol\\_03/03\\_02.index.html](http://www.drwebsa.com.ar/smiba/med_interna/vol_03/03_02.index.html)
5. Preston SL. Telithromycin. A once-daily, broad-spectrum ketolide for treatment of various respiratory infections. Formulary 2001; 36(2): 101-10.
6. Bearden DT. Telithromycin: An oral ketolide for respiratory infections. Pharmacotherapy 2001; 21(10): 1204-22.
7. Khair OA. Lung concentration of telithromycin after oral dosin. J Antimicrob Chemother 2001; 47(6): 837-40.
8. Muller-Serieys C. Bronchopulmonary disposition of the ketolide telithromycin. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45(11): 3104-8.
9. Low DE, Brown S, Felmingham D. Clinical and bacteriological efficacy of the ketolide telithromycin against isolates of key respiratory pathogens: a pooled analysis of phase III studies. Clin Microbiol Infect 2004; 10(1): 27-36.
10. Nieman RB, Sharma K, Elderberg H, Caffè SE. Telithromycin and myasthenia gravis. Clin Infect Dis 2003; 37(11): 1579.