

Ketolidos:

Una nueva familia de Antibióticos

Adriano Arguedas Mohs^{1,2}, Lara Aguilar Morales¹, Carolina Soley Gutiérrez¹

Introducción

En las últimas décadas, el uso excesivo y en muchas oportunidades inadecuado de antibióticos ha producido un incremento muy significativo en las tasas de resistencia antimicrobiana con la consecuente necesidad de buscar nuevas opciones terapéuticas. Recientes estudios han demostrado que el incremento en la resistencia bacteriana hacia muchos antibióticos como las penicilinas, el trimetoprima-sulfametoxazol e incluso los macrólidos en Latinoamérica ha aumentado considerablemente desde los años 60 cuando la mayoría de organismos eran susceptibles; por ejemplo, en los Estados Unidos la proporción de cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina aumentó dramáticamente de 1979 a 1995 de 0,02% a 9,5%, para los macrólidos la resistencia del *S. pneumoniae* se encuentra entre el 11,7% y el 14,3% y para el trimetoprim-sulfametoxazole (TMP/SMX) es de 19,8%. Esta situación plantea la necesidad de buscar alternativas para el tratamiento de bacterias que producen enfermedades del tracto respiratorio y en donde exista el riesgo de resistencia antibiótica.

En Costa Rica las cifras de resis-

tencia antimicrobiana son igualmente alarmantes, por ejemplo estudios realizados entre 1992 y 1997 demostraban que el tratamiento con TMP/SMX para pacientes con otitis media (OM) cuyo agente etiológico era el *S. pneumoniae* o *H. influenzae* era eficaz, sin embargo, datos más recientes claramente indican que el incremento de la resistencia a este antibiótico ha sido muy importante limitando el posible uso de TMP/SMX en pacientes costarricenses con otitis media^(1,2)

Los ketolidos son una nueva clase de antibióticos relacionados estructuralmente con los macrólidos, pero con una serie de modificaciones estructurales que les confieren un mayor espectro de actividad y un menor riesgo de selección de resistencia. 1,5,6,9 Estas modificaciones incluyen el reemplazo de un azúcar en la posición C3 del anillo por un grupo "ceto" 5, la adición de un grupo "metoxi" en la posición C6 del anillo y la adición de un grupo "carbamato" en las posiciones C11 y C12⁽³⁾.

Al igual que los macrólidos, los ketolidos expresan su actividad antimicrobiana mediante su unión al ribosoma bacteriano inhibiendo de esta forma la síntesis proteica⁽⁴⁾. La presencia de los grupos

keto y metoxi confieren a los ketolidos una mayor estabilidad en medios ácidos, mejora su biodisponibilidad por vía oral y su actividad intracelular e impide la inducción de resistencia a macrólidos, lincosaminas y streptocraninas B (MLSB). La presencia del grupo carbamato mejora notablemente su actividad antimicrobiana y permite una actividad más eficaz en el dominio II ribosomal⁽³⁾.

La telitromicina es el primer antibiótico de esta nueva clase (ketolidos) en ser aprobada por la Agencia de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de adultos con infecciones del tracto respiratorio. La autorización para el uso de este medicamento en esta población fue el resultado de una serie de estudios clínicos que demostraron que este era un agente seguro, con un éxito clínico similar o superior a medicamentos ya existentes⁽⁵⁻⁷⁾.

El motivo de esta revisión es analizar los antecedentes de este medicamento en general y conocer su posible aplicación en la población pediátrica.

Mecanismo de acción y actividad in vitro

Dado que la telitromicina es un

derivado de la eritromicina A, su mecanismo de acción es semejante al de los macrólidos^(5,8-10). La telitromicina se une a una fracción del ácido ribonucleico (ARN) ribosómico 23S e impide la síntesis de proteínas mediante un mecanismo bacteriostático, bloqueando la traspeptidación y la formación de nuevos ribosomas bacterianos^(3,11,12). Esta unión se produce también en la fracción 50S del ribosoma en los dominios II y V, pero a diferencia de lo que ocurre con los macrólidos, la unión al dominio II es 10 veces superior, con lo que la interacción entre ambas moléculas es mucho más intensa. Debido a esto, telitromicina es activa frente a un número importante de cepas bacterianas resistentes a macrólidos, lincosaminas, y streptograminas B (MLS B) y además posee un bajo potencial de inducción a resistencias debido a la existencia de estos dos sitios de unión, pues para que esto suceda, la bacteria tendría que realizar dos mutaciones simultáneas dando a esta nueva familia de antibióticos una mayor actividad sobre cepas de *S. pneumoniae* resistentes a macrólidos y a penicilina^(3-4,7,13-14).

El desarrollo de resistencia a los macrólidos por parte de las bacterias obedece, sobre todo, a dos mecanismos: Las modificaciones de la diana ribosómica por metilación (genes ERM), que consisten en la alteración de la estructura tridimensional del ribosoma y en consecuencia el antibiótico no se puede unir a su lugar habitual, y la segunda, por la expulsión ac-

tiva o bomba de efusión (genes MEF)^(3,7,15).

Resultados de estudios *in-vitro* con ketolidos confirman que estos poseen una potente actividad contra patógenos respiratorios atípicos e intracelulares (Tabla 1)^(4,16,17). Telitromicina tiene una mejor actividad *in-vitro* contra *S. pneumoniae* cuando se compara con la actividad que presentan los macrólidos y azalidos sobre estos mismos patógenos, incluyendo contra cepas resistentes a penicilina y a macrólidos (Tabla 2)^(4,17,27). La telitromicina también es activa contra bacterias gram negativas que producen infecciones en el tracto respiratorio. (*M. catarrhalis*, *H. influenzae*) y su actividad no se ve afectada por la producción de β -lactamasas^(4, 18, 19, 20). La telitromicina posee también actividad *in-vitro* contra *Staphylococcus aureus* y patógenos respiratorios atípicos intracelulares como *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*⁽⁴⁾.

La concentración de telitromicina en los fagocitos alcanza una actividad importante contra patógenos respiratorios intracelulares⁽⁷⁾. La actividad *in-vitro* de la telitromicina ha demostrado una propiedad bactericida dependiente de la concentración contra *S. pneumoniae* aislados incluyendo cepas resistentes a múltiples drogas (MDRSP)⁽⁷⁾.

Farmacocinética

Los datos farmacocinéticos de la telitromicina en adultos se carac-

terizan por una rápida absorción luego de la administración por vía oral alcanzando su pico máximo entre 1 y 2,5 horas después de su administración, con una biodisponibilidad de un 57% tanto en personas jóvenes como en personas mayores.^{18, 26} En cuanto a la distribución se ha podido observar que la telitromicina presenta una moderada unión a proteínas (60% a 70%) sin que la misma se modifique por la edad o por la función hepática^(12,21).

La telitromicina se acumula en la mucosa bronquial, en el líquido de la capa epitelial y en los macrófagos alveolares alcanzando en estos sitios concentraciones que exceden la concentración mínima inhibitoria (MIC) necesaria para la eliminación de la mayoría de los patógenos⁽¹²⁾.

Las concentraciones de telitromicina en leucocitos excede la concentración plasmática y es eliminada más lentamente de las células blancas sanguíneas que del plasma⁽²¹⁾.

Aproximadamente un 70% de la droga es metabolizada, y de este, un 50% es metabolizado por el citocromo P 450 3A4 y el otro 50% por CYP 450 independientes.¹⁸ Sistemáticamente, la telitromicina es eliminada por múltiples vías; un 7% de la dosis es excretada por las heces, por la secreción de ácidos biliares y las secreciones intestinales; un 13% de la dosis es excretada sin cambio por vía renal; y un 37% de la dosis es metabolizada a nivel hepático⁽¹⁸⁾. La

eliminación total de la droga en el cuerpo se produce aproximadamente a las 10 horas después de su ingesta por la vía oral⁽²¹⁾.

La penetración de la telitromicina a tejidos alveolares es buena^(7,22). Estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos en adultos han revelado que las concentraciones en plasma y tejidos respiratorios después de una dosis estándar de 800 mg cada 24 horas genera una concentración más alta que la MIC de los patógenos respiratorios⁽²²⁻²⁴⁾. La C_{max} es de alrededor de 2 µg/ml en plasma 22 comparado con ~4, ~15 y ~100 µg/ml en la mucosa bronquial, el fluido del tejido epitelial y los macrófagos alveolares, respectivamente⁽²²⁻²⁴⁾.

Reacciones adversas

Diversos estudios han demostrado que la telitromicina es bien tolerada, independientemente de la edad y el sexo del paciente⁽³⁾. Entre las reacciones adversas más frecuentemente reportadas por los pacientes y que se presentan en $\geq 10\%$ de los pacientes están la diarrea o heces blandas, otras reacciones que se presentan entre el 1 -10% de los pacientes son las náuseas, el vómito, el dolor gastrointestinal, la flatulencia, el aumento de enzimas hepáticas (GOT, GPT, fosfatasa alcalina), los mareos, las cefaleas, la alteración del gusto y la candidiasis vaginal y entre las reacciones adversas reportadas como poco comunes (0,1 - 1%) están la constipación,

la anorexia, la candidiasis oral, la estomatitis, la somnolencia, el insomnio, el nerviosismo, la eosinofilia, visión borrosa transitoria y reversible (1,1%) que generalmente se presenta después de la primera o segunda dosis del medicamento, la erupción cutánea, la urticaria, el prurito, el rubor, las palpitaciones y en raros casos se presentan la ictericia colestásica, la parestesia, el eccema, la arritmia auricular, la hipotensión y la bradicardia (0,01 - 0,1 %). Se han reportado algunos casos aislados de pacientes con colitis pseudomembranosa, hepatitis, eritema multiforme, edema facial, calambres musculares^(3,11-12,21).

Infrecuentemente ($\leq 0,01\%$) se puede observar una alteración en el electrocardiograma (ECG), una ligera prolongación del espacio QT, sin que esta circunstancia suponga riesgo de arritmia grave y sin que se hayan presentado casos de morbilidad o mortalidad atribuidas a la prolongación del espacio QT en pacientes que estén tomando telitromicina, incluyendo pacientes que ya padecerán previamente la enfermedad. A pesar de lo anterior, la telitromicina debe evitarse en pacientes que padezcan de prolongación congénita del intervalo QT o pacientes que estén con tratamiento de antiarrítmicos clase 1A por ejemplo quinidina, procainamida o Clase III por ejemplo dofetilido, amiodarona. Las exacerbaciones de miastenia gravis se han presentado en pacientes tratados con telitromicina, por lo que no se recomienda la utilización de este

medicamento en pacientes con esta condición⁽⁴⁾.

Uso de ketolidos en pediatría

La información que se tiene hasta el día de hoy para el uso de ketolidos en pacientes pediátricos es limitada, sin embargo actualmente se están conduciendo varios estudios a nivel mundial para poder obtener datos que valoren la posibilidad de utilizar estos agentes en la población pediátrica.

A la fecha, los estudios fase II pediátricos se han concentrado en investigaciones en patologías respiratorias. Un primer estudio realizado en pacientes con edades entre los 6 meses y 12 años de edad con otitis media aguda u otitis media con efusión, dosificados con 20 mg/kg o 30 mg/kg de peso en dosis única y un segundo estudio realizado en niños con otitis media con efusión (OME) dosificados con 20 mg/kg una vez al día por 5 días, demostraron, que la concentración de telitromicina en el fluido del oído medio estaban por encima de la MIC contra las bacterias que frecuentemente producen otitis media⁽²⁵⁻²⁸⁾.

Estos mismos estudios han demostrado como la telitromicina es efectiva en la erradicación del oído medio del *S. pneumoniae* resistente a múltiples drogas. En los estudios fase II conducido en pacientes con edades entre los 6 meses a 12 años de edad con otitis media aguda (OMA) en los que a los pacientes se les realizaba una tympanocentesis basal

seguida de una segunda tympanocentesis durante tratamiento demostraron una excelente erradicación bacteriana para cepas de *S. pneumoniae* resistentes a macrolidos (85% y 88%) o cepas resistentes a penicilina (83% y 86%)⁽²⁵⁻²⁶⁾.

Los resultados obtenidos en los estudios fase 2 están en la actualidad en proceso de confirmación con la conducción de un estudio fase 3.

Conclusiones

Los ketolidos representan una alternativa terapéutica más, particularmente para el manejo de infecciones del tracto respiratorio. Este grupo de antibióticos, dentro de los cuales telitromicina es el que ha completado un mayor número de estudios clínicos, posee varias ventajas, dentro de las que se encuentran un perfil farmacocinético que permite una dosificación sencilla (una vez al día) y más corta (5 días) que tratamientos convencionales, una actividad *in-vitro* e *in-vivo* contra cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina y a macrolidos y una menor posibilidad, en teoría, de inducción de resistencia. En la actualidad, la telitromicina está desarrollando varios estudios clínicos en pediatría y es de esperar que si los resultados de seguridad y eficacia clínica son favorables, la telitromicina pase a ser una excelente alternativa para el tratamiento de infecciones respiratorias en niños.

Tabla 1. Actividad *in-vitro* de telitromicina contra patógenos bacterianos aislados de pacientes con exacerbaciones bronquiales y porcentaje de susceptibilidad de estos agentes bacterianos

| Agente | Rango MIC (mg/l) | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | % suceptibilidad |
|---|------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| <i>S. pneumoniae</i> | 0,004 - 2 | 0.015 | 0,12 | 99.9 |
| <i>S. pneumoniae</i> resistentes a penicilina | ND | ND | <0,06 | ND |
| <i>S. pneumoniae</i> resistentes a macrólidos | ND | ND | <0,03 | ND |
| <i>S. aureus</i> | 0,03- >32 | 0,06 | >32 | 85.1 |
| <i>H. parainfluenzae</i> | 0,06 - 4 | 1 | 2 | 100 |
| <i>Legionella pneumophila</i> | ND | ND | 0,06 | ND |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | ND | ND | <0,01 | ND |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i> | ND | ND | 0,25 | ND |

Fuente:^{3, 4}

Tabla 2. Actividad de telitromicina (MIC90 en mg/L) frente a *Streptococcus pneumoniae*

| | Penicilina sensible | Penicilina resistente | Eritromicina sensible | Eritromicina resistente |
|-----------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
| <i>Eritromicina</i> | 0,03 - 1 | 0,03 - > 64 | 0,03 | > 64 |
| <i>Claritromicina</i> | < 0,2 | 0,03 - > 64 | 0,03 | > 32 |
| <i>Azitromicina</i> | < 1 | 0,1 - > 64 | 0,1 | > 64 |
| <i>Telitromicina</i> | < 0,03 | < 0,06 | < 0,03 | < 0,5 |

Fuente:³

Bibliografía

1. Graig, W. Temas del futuro de la resistencia antimicrobiana. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*. Volumen 20 (5): 172-177. 2000
2. Arguedas A, Soley C, Brilla E, Loaiza C, German G, Guevara S, Rincon G, Schultz M, Sierra H, Porras W, Arguedas J. In vitro activity of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) against middle ear fluid (MEF), nasopharyngeal (NP) and oropharyngeal (OP) pathogens obtained from Costa Rican children (CR) with otitis media (OM). 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC, October 2004
3. Alós JA, Arias F, Egocheaga I, *et al.* Telitromicina: un nuevo antibiótico. *Revista de la SEMG*. 2004; 60: 33-8
4. Lipsky M. Ketolides in the Treatment of Community – Acquired Respiratory Tract Infections: A Review. *Current Therapeutic Research* 2005; 66: 139-52
5. Raja A, Lebbos J, Kirkpatrick P. Telithromycin Fresh from the Pipeline 2004; 3: 733-4
6. Lorenz J, Roscher K. Efficacy and Safety of Telithromycin in 34.929 Patients with Respiratory Tract Infections. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC, October 2004
7. Sethi S, Anzueto A, Farrel D. Antibiotic activity of Telithromycin and comparators against bacterial pathogens isolated from 3.043 patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2005; 4-5: doi10.1186/1476-0711
8. Nilius, A.M. Ketolides: the future of the macrolide? *Curr Opin Pharmacol* 2002; 2: 493-500
9. Schlünzen, F. *et al.* Structural basis for the interaction of antibiotics with the peptidyl transferase centre in eubacteria. *Nature* 2001; 413: 814-21
10. Agouridas C. Synthesis and antibacterial activity of HMR 3647 a new Ketolide highly potent against erythromycin – resistant and susceptible respiratory pathogen. *J Med. Chem.* 1998; 41: 4080-100
11. Denis, A. Síntesis and antibacterial activity of HMR 3647 a new ketolide highly potent against erythromycin – resistant and susceptible pathogens. *Bioorg. Med Chem Lett.* 1999. 9, 3075-80.
12. <http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/telitromicina-fichatecnica.pdf>
13. Zhanel GG, Walters M, Noreddim A *et al.* The Ketolides: A critical review. *Drugs*. 2002; 62: 1771-804
14. Douthwaite S, Hansen LH, Mauvais P. Macrolide – Ketolide inhibition of MLS – resistant ribosomes is improved by alternative drug interaction with domain II of 23S rRNA. *Mol Microbiol* 2000, 36: 183-93
15. Farrel DJ, Morrissey I, Bakker S, Felmingham D. Molecular characterization of macrolide resistance mechanisms among *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* isolated from the PROTEKT 1999-2000 study. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: Suppl S1: 19-47
16. Andrews JM, Weller TM, Ashby JP, *et al.* The in vitro activity of ABT773, a new ketolide antimicrobial agent. *J Antimicrob Chemother.* 2000; 46: 1017-22
17. Doern GV, Brown SD. Antimicrobial susceptibility among community – acquired respiratory tract pathogen in USA: Data from PROTEKT US 2000 – 01. *J infects.* 2004; 48: 56-65
18. Al – Lahham A, *et al.* In Vitro Time- Kill Pharmacodynamics of Telithromycin against Macrolide Resistant *S. pneumoniae* Isolates Possessing Ribosomal Mutations. 2000 11: 220-5
19. File TM. The epidemiology of respiratory tract infections. *Semin Respir Infect.* 2000 15:184-94
20. Hoban D, Felmingham D. The PROTEKT surveillance study: Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community – acquired respiratory tract infections. *J. Antimicrob Chemother.* 2002; 50 (suppl S1): 49-59
21. [www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Feb-PI/Ketek – PI. pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Feb-PI/Ketek-PI.pdf)
22. Khair OA, Andrews JM, Honeybourne D, Jevons G, Vacheron F, Wise R. Lung concentrations of Telithromycin after an oral dosing. *J. Antimicrob Chemother* 2001. 47: 837-40.
23. Namour F, Wessels DH, Pascual MH, *et al.* Pharmacokinetics of the new ketolide telithromycin (HMR 3647) administered in ascending single and multiple doses. *J Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45:170-5
24. Muller-Serieys C, Andrews J, Vacheron F, Cantalloube C. Tissue kinetics of telithromycin, the first ketolide antibacterial. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53: 149-157
25. Cantalloube C, Scarglione F, Pukander J, Van Dyk K, *et al.* Telithromycin Concentration in Middle – Ear Fluid in Children with Acute Otitis Media or Otitis Media with Effusion. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC, October 2004
26. Géhanno P, Lacroix J, Leroy B, Nusrat R. Bacteriologic Eradication of Antibiotic – Resistance *Streptococcus pneumoniae* with Telithromycin in Pediatric Acute Otitis Media. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC, October 2004
27. Hoban D, Felmingham D. The PROTEKT surveillance study: Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community – acquired respiratory tract infections. *J. Antimicrob Chemother.* 2002; 50 (suppl S1): 49-59
28. Zhong P, Shortridge VD. The role of efflux in macrolide resistance. *Drug Resistance Update* 2000, 3: 325-9.