

Infecciones respiratorias

Tratamiento con ketólidos por vía oral

Las infecciones respiratorias suponen una de las causas más frecuentes de atención médica. La neumonía adquirida en la comunidad continúa siendo la infección que más muertes causa. Su incidencia en la población adulta es de 3-6 casos por cada 1.000 habitantes al año y, aproximadamente, 55.000 episodios que requieren hospitalización. Esta cifra se triplica si se habla de neumonías tratadas en ambulatorio.

La neumonía adquirida en la comunidad sorprendentemente mantiene sus cifras en las últimas décadas. Entre las causas posibles está el aumento de la población, el mayor número de personas inmunodeprimidas y el aumento de la esperanza de vida que supone la incorporación de un alto número de enfermos crónicos, y también, el aumento de las resistencias a los antimicrobianos por parte de los microorganismos causantes de infecciones respiratorias como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*.

En el caso de la faringoamigdalitis, la bacteria clave es el estreptococo beta hemolítico del grupo A (*Streptococcus pyogenes*) que, afortunadamente, sigue siendo sensible a la penicilina. Sin embargo, de todos es conocida la existencia de fallos de respuesta al tratamiento.

La alternativa más generalizada la constituyen los macrólidos, pero desafortunadamente se dan muchos casos de resistencias.

En el caso de la otitis, sinusitis y neumonía, el patógeno más importante es *S. pneumoniae* que comparte la resistencia a los macrólidos y a los betalactámicos.

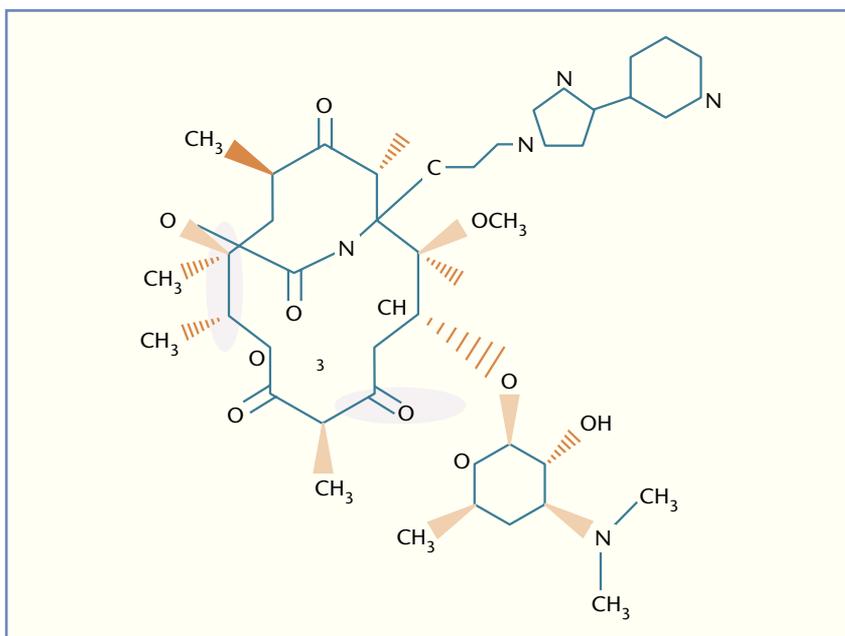
Dentro de la familia de los macrólidos encontramos, en primer lugar, a la eritromicina, macrólido de 14

átomos de carbono. Posteriormente aparecen los macrólidos de 14 átomos obtenidos de forma semisintética (roxitromicina y claritromicina) y los macrólidos de 15 átomos de carbono (azitromicina), que suponen un importante avance al poderse administrar por vía oral y por haber mejorado su actividad antimicrobiana. El problema básico de los macrólidos es el desarrollo de resistencias.

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pneumoniae es la bacteria diana de las infecciones respiratorias, el organismo aislado con mayor frecuencia y con mayor mortalidad. Es el causante de muchos procesos respiratorios: neumonía, otitis, sinusitis, complicados con sepsis, meningitis y abscesos. Posee una resistencia creciente a los betalactámicos y macrólidos, aunque estas resistencias varían de un país al otro.

Los ketólidos, un nuevo grupo de antimicrobianos



Streptococcus pyogenes

Este microorganismo es el causante principal de las faringoamigdalitis. No ha creado problemas de resistencias a la penicilina, aunque se han detectado un número importante de fracasos terapéuticos debido a diferentes causas. Sí se han observado resistencias a los macrólidos.

Streptococcus aureus

Es un patógeno aislado con menor frecuencia que *S. pneumoniae* en las infecciones respiratorias, pero también capaz de producir situaciones comprometidas en determinados pacientes.

Bacterias grampositivas

No suelen tener relación directa con las infecciones respiratorias, pero pueden estar implicadas en algún tipo de proceso concomitante.

Bacterias gramnegativas

En este grupo se incluyen dos patógenos respiratorios comunes, *Haemophilus* y *Moraxella*. El primero actúa especialmente en la infancia, y ambos, en exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica. Los dos plantean problemas de resistencias, especialmente a antibióticos betalactámicos. Cabe destacar la controversia creada entorno a la actividad de los macrólidos frente a *H. influenzae*.

Los valores crecientes de resistencias de la mayor parte de los microorganismos comunes implicados en las infecciones frente a varias familias de antibióticos ponen de manifiesto la necesidad de desarrollar nuevos agentes antimicrobianos entre los que se encuentran los ketólidos.

Ketólidos

Son una nueva clase de antibióticos pertenecientes a la familia de los macrólidos-lincosamidas-estreptograminas, con la que comparten un núcleo estructural común, pero con cambios bioquímicos que les confieren nuevas propiedades que mejoran su acción. La sustitución del aminoazúcar L-cladinoso de los macrólidos por un grupo ceto proporciona ventajas farmacológicas: estabilidad en medio ácido y menores interacciones por metabolismo hepático. También presenta ventajas antimicrobianas: vence la resistencia a eritromicina y no induce resistencias. La presencia del grupo metoxi en el carbono 6 también mejora la estabilidad en medio ácido y la extensión carbamato en los carbonos 11-12 incrementa notablemente la actividad antimicrobiana, mejora la farmacocinética, la farmacodinamia, incrementa la entrada en las células y evita la resistencia por mecanismo de flujo externo o bombeo por parte de la bacteria.

Los ketólidos poseen un efecto inmunomodulador positivo com-

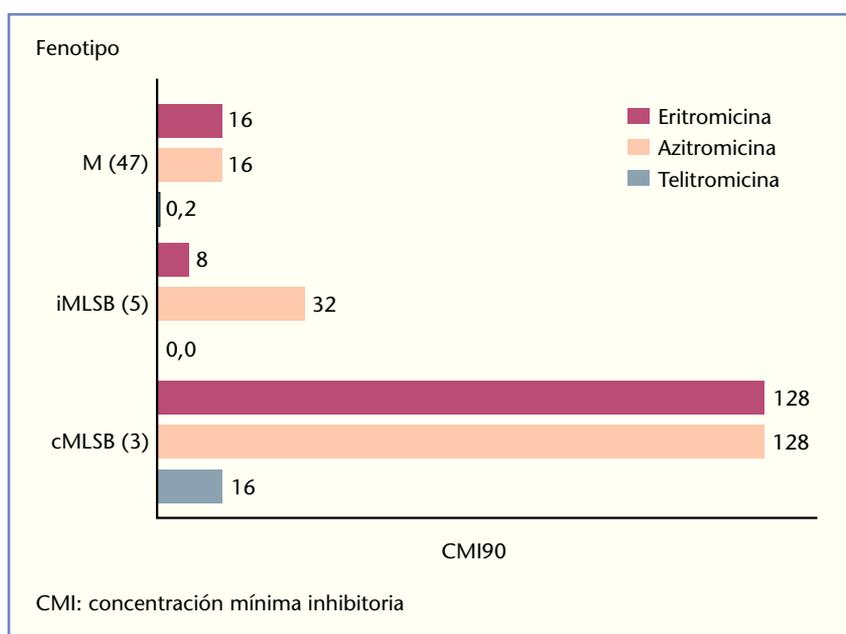
probado *in vitro*, una excelente concentración en el interior de las células, muy importante para un grupo de fármacos de los que se espera una alta eficacia frente a patógenos intracelulares o asociados a células. También poseen un efecto postantibiótico prolongado.

Puede considerarse a los ketólidos como un nuevo grupo de antimicrobianos diseñados específicamente para el tratamiento por vía oral de las infecciones respiratorias, especialmente las adquiridas en la comunidad, incluyendo las causadas por cepas resistentes a macrólidos y a otros antibióticos, por lo que suponen una esperanza terapéutica para estas infecciones.

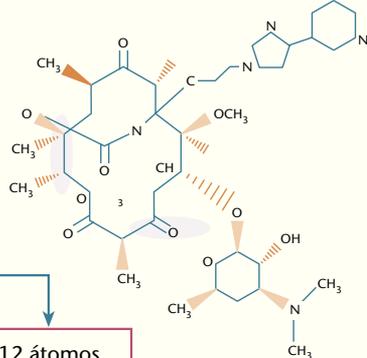
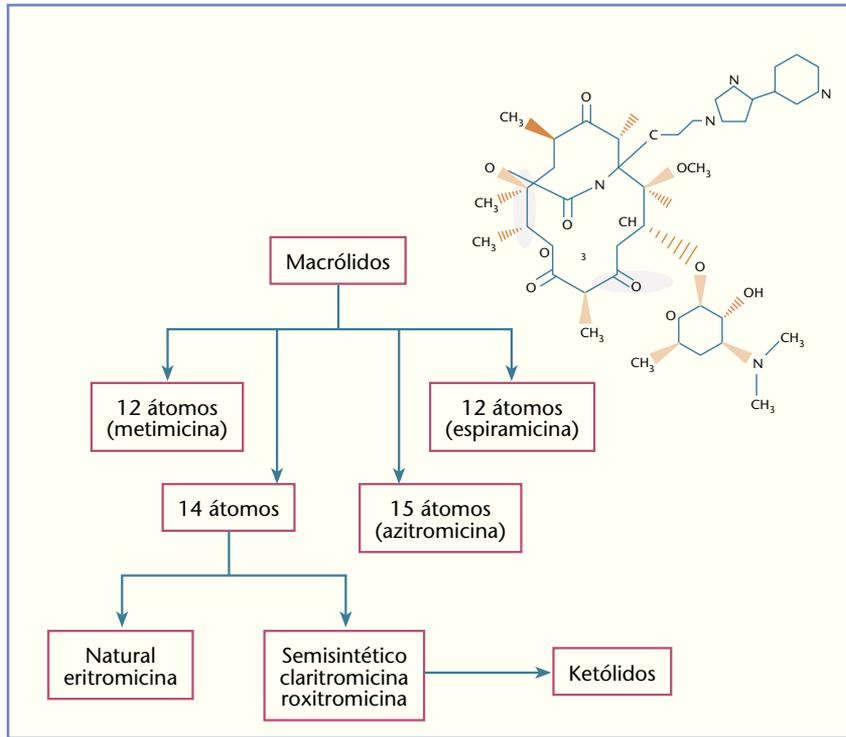
Los ketólidos presentan cambios bioquímicos importantes con relación a los macrólidos que suponen importantes ventajas desde el punto de vista antimicrobiano.

El efecto inmunomodulador es de gran importancia, ya que la respuesta inmunitaria es básica para la eliminación de la infección hasta el punto de considerar que el antimicrobiano solamente colabora en esa eliminación. En ausencia de res-

Actividad comparada de telitromicina frente a Streptococcus pyogenes resistente a eritromicina



Situación evolutiva de los ketólidos



puesta inmunitaria, la curación de la enfermedad infecciosa es casi imposible. Se ha comprobado *in vitro* un efecto inmunomodulador muy positivo de los ketólidos que ejercen de esta manera una función protectora al disminuir las concentraciones de interleuquina 6 y de interleuquina beta elevados tras la inoculación de *S. pneumoniae* muerto por calor.

Otra actividad importante de los ketólidos, su efecto postantibiótico, se ha investigado con excelentes resultados.

Otro importante aspecto, la concentración del antimicrobiano en el interior de la célula, ha sido estudiado, con el resultado de una relación de concentración intracelular/extracelular superior a 30 a los 5 min y superior a 350 al cabo de 3 h.

Telitromicina

Es el primer ketólido comercializado para su administración por

vía oral. Telitromicina se une a los ribosomas bacterianos, principalmente, a través de interacciones con los nucleótidos del ARN ribosómico. La potencia de unión de telitromicina a los ribosomas naturales es 10 veces mayor que la de eritromicina y 6 veces mayor que claritromicina, diferencia que se eleva a más de 20 veces en el caso de los ribosomas con modificaciones. Esta propiedad obedece al modo de unión más fuerte de telitromicina. Estas propiedades de acción dan lugar a un espectro de actividad más amplio para telitromicina que cubre las cepas resistentes a los macrólidos.

Con su amplio espectro de actividad antimicrobiana, que incluye patógenos resistentes problemáticos y microorganismos atípicos intracelulares, la telitromicina se diseñó específicamente para proporcionar una terapia óptima para pacientes con infecciones del tracto respiratorio adquiridas en la comunidad. ■

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: AUGMENTINE PLUS 1000/ 62,5 mg, comprimidos de liberación prolongada. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA (sólo principios activos):** Cada comprimido con cubierta pelicular contiene 562,5 mg de amoxicilina (hidrato), 437,5 mg de amoxicilina (sal de sodio) y 62,5 mg de ácido clavulánico (sal de potasio). **Excipientes:** Núcleo del comprimido: Carboximetilalmidón de sodio, estearato de magnesio, dióxido de silice coloidal, celulosa microcristalina, goma xantán, ácido cítrico. Cubierta pelicular (Opady VS 17700): Hipromelosa 6cp, Dióxido de titanio (E171), Hipromelosa 15cp, Macrogol 3350, Macrogol 8000. **FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimidos con cubierta pelicular de liberación prolongada. Comprimidos de color blanco con una ranura. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** AUGMENTINE PLUS está indicado en el tratamiento de las Neumonías Adquiridas en la Comunidad, cuando estén causadas por microorganismos sensibles. Se debe prestar atención a las recomendaciones oficiales sobre el uso y prescripción adecuados de antimicrobianos. **Posología y forma de administración: Dosificación:** Adultos y adolescentes >16 años: 2 comprimidos (cada uno de 1000 mg/62,5 mg) 2 veces al día de 7 a 10 días. Niños y adolescentes <16 años: La eficacia y la seguridad del uso de Augmentine Plus no se ha establecido en niños menores de 16 años de edad. Por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población. Ancianos: No es necesario realizar ningún ajuste de dosis. Pacientes con insuficiencia renal: No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min. AUGMENTINE PLUS no está recomendado en pacientes con aclaramiento de creatinina <30 ml/min. AUGMENTINE PLUS no está recomendado en pacientes sometidos a hemodálisis. Pacientes con insuficiencia hepática: Dosificar con precaución; monitorizar la función hepática a intervalos regulares (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). - Los ensayos clínicos de Augmentine Plus no incluyeron ningún paciente con insuficiencia hepática. Por tanto, no hay datos suficientes para recomendar un régimen de dosificación en esta población de pacientes. **Forma de administración:** Vía oral. Se recomienda administrar AUGMENTINE PLUS al principio de las comidas. El tratamiento se debe mantener por lo menos hasta dos días después de que el paciente esté afebril y no debe exceder los 14 días de duración sin efectuar una revisión. **Contraindicaciones:** AUGMENTINE PLUS está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los antibióticos beta-lactámicos, como penicilinas y cefalosporinas; al ácido clavulánico o a cualquiera de los excipientes incluidos en la formulación. AUGMENTINE PLUS está contraindicado en pacientes con antecedentes de hepatotoxicidad, incluyendo ictericia o insuficiencia hepática, después de tomar Augmentine. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Antes de la administración de Augmentine debe investigarse la posible existencia de antecedentes de hipersensibilidad a antibióticos beta-lactámicos. Se han observado algunas reacciones de hipersensibilidad graves, y a veces fatales, en pacientes tratados con penicilinas. Estas reacciones suelen ocurrir más frecuentemente en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a las penicilinas. Si ocurriera una reacción alérgica, se debe suprimir el tratamiento e instaurar tratamiento sintomático (ver Sobredosis). No debe administrarse amoxicilina si en un paciente se sospecha mononucleosis infecciosa ya que esta entidad se asocia con una mayor frecuencia de exantema cutáneo tras el uso de amoxicilina. El uso prolongado de antibióticos de amplio espectro, como amoxicilina/ácido clavulánico, puede dar lugar ocasionalmente a un sobrecrecimiento de microorganismos no susceptibles (p.ej. hongos). Raramente se ha comunicado una prolongación del tiempo de protrombina en pacientes tratados con Augmentine. Dicho parámetro debe ser monitorizado cuando se prescriben anticoagulantes de forma concomitante (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). AUGMENTINE PLUS debe emplearse con precaución en pacientes con evidencia de disfunción hepática. Se han descrito alteraciones hepáticas de forma predominante en varones y ancianos asociadas al tratamiento prolongado (más de 14 días). Las manifestaciones de daño hepático suelen ocurrir durante o poco después de finalizar el tratamiento pero en algunos casos pueden aparecer hasta varias semanas después de finalizado el mismo. La hepatotoxicidad es generalmente reversible pero en ocasiones se han descrito casos graves y, muy raramente, se han comunicado muertes. Estos casi siempre ocurren en pacientes con enfermedades subyacentes graves o en pacientes que toman al mismo tiempo otros fármacos hepatotóxicos (ver Reacciones adversas). No se ha estudiado AUGMENTINE PLUS en pacientes con aclaramiento de creatinina <30 ml/min, y por tanto no puede recomendarse su empleo en estos pacientes. Durante la administración de amoxicilina, es recomendable mantener una ingesta de líquidos y una excreción urinaria adecuadas para prevenir cualquier posibilidad de cristalluria. El uso de antibióticos, entre ellos amoxicilina/ácido clavulánico, puede producir alteración en la flora normal del colon con sobrecrecimiento de *Clostridium difficile*, cuya toxina puede desencadenar un cuadro de colitis pseudomembranosa que cursa con fiebre, dolor abdominal y diarrea que puede ser sanguinolenta. Su aparición puede ocurrir durante el tratamiento o semanas después de finalizado el mismo. Los anticolinérgicos y antipépticos pueden agravar el estado del paciente. Los casos leves responden normalmente a la supresión del tratamiento con amoxicilina/ácido clavulánico, pero los casos moderados a graves precisan además de tratamiento de reposición hidroelectrolítico y un antibiótico efectivo frente a *C. difficile*. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se recomienda la administración simultánea de probenecid, ya que disminuye la secreción tubular renal de amoxicilina. El uso simultáneo con amoxicilina/clavulánico puede producir un aumento de la exposición a amoxicilina, aunque no del ácido clavulánico. El uso simultáneo de alproludol durante el tratamiento con amoxicilina puede aumentar la probabilidad de reacciones alérgicas cutáneas. No existen datos respecto a su administración conjunta con amoxicilina/clavulánico. Al igual que con otros antibióticos de amplio espectro, amoxicilina/clavulánico puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales, por lo que se deben tomar las precauciones adecuadas. Raramente se ha comunicado una prolongación del tiempo de protrombina en pacientes tratados con Augmentine. Dicho parámetro debe ser monitorizado cuando se prescriben anticoagulantes de forma concomitante. **Embarazo y lactancia: Embarazo:** No existen datos suficientes sobre la utilización de amoxicilina/ácido clavulánico en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal. El médico deberá hacer una valoración individual de la relación beneficio/riesgo del uso de AUGMENTINE PLUS durante el embarazo. En un estudio en mujeres con ruptura prematura de membranas (pPROM), se ha comunicado que el tratamiento profiláctico con Augmentine puede estar asociado con un aumento del riesgo de entorpecidos neonatales en neonatos. **Lactancia:** A partir del limitado número de datos disponibles se observa que, tanto amoxicilina como ácido clavulánico, pasan a la leche materna sólo en cantidades muy pequeñas. No se conocen efectos en el lactante, salvo el riesgo potencial de sensibilización debido a la presencia de trazas en la leche materna. El médico deberá hacer una valoración individual de la relación beneficio/riesgo del uso de AUGMENTINE PLUS durante la lactancia. **Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria:** No se han comunicado. **Reacciones adversas:** Aproximadamente el 26% de los pacientes que recibieron Augmentine Plus dentro del programa de ensayos clínicos de GlaxoSmithKline comunicaron al menos una reacción adversa, que el investigador consideró sospechosa o probablemente relacionada con la medicación en estudio. Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia dentro del programa de ensayos clínicos fueron diarrea (15,3%), náusea (2,2%) y mialgia (2,0%). Se ha utilizado el siguiente criterio para la clasificación de frecuencia: Muy frecuentes (>1/10), Frecuentes (>1/100, <1/10), Poco frecuentes (>1/1000, <1/100), Raras (>1/10.000, <1/1000), Muy raras (<1/10.000). **Infecciones e intoxicaciones: Datos de ensayos clínicos:** Frecuentes: Candidiasis mucocutánea (incluyendo moniliasis genital). Intoxicaciones e intoxicaciones: Datos de ensayos clínicos: Raras: Leucopenia reversible (incluyendo neutropenia), trombocitopenia. **Datos post-comercialización:** Muy raras: Agranulocitosis y anemia hemolítica reversible. Aumento del tiempo de hemorragia y un aumento del tiempo de protrombina (Ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Trastornos del sistema inmunitario: Datos post-comercialización:** Muy raras: Anafilaxis, edema angioneurótico, síndrome de la enfermedad del suero, vasculitis por hipersensibilización. **Trastornos del sistema nervioso: Datos de ensayos clínicos:** Poco frecuentes: Dolor de cabeza, mareos. **Datos post-comercialización:** Muy raras: Hipersensibilidad reversible. Convulsiones. **Trastornos gastrointestinales: Datos de ensayos clínicos:** Muy frecuentes: Diarrea. Frecuentes: Náuseas, dolor abdominal. Poco frecuentes: Vómitos, indigestión (incluyendo dispepsia). **Datos post-comercialización:** Muy raras: Colitis pseudomembranosa, colitis hemorrágica. **Trastornos hepato biliares: Datos de ensayos clínicos:** Poco frecuentes: Aumentos moderados de AST y/o ALT. **Datos post-comercialización:** Muy raras: Hepatitis e ictericia colestática (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos: Datos de ensayos clínicos:** Poco frecuentes: Erupción cutánea, prurito, urticaria. Raras: Eritema multiforme. **Datos post-comercialización:** Muy raras: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis exfoliativa bullosa, pustulosis exantemática generalizada aguda. **Trastornos renales y urinarios: Datos post-comercialización:** Muy raras: Neftitis intersticial. **Sobredosis:** En caso de sobredosis podrían observarse síntomas gastrointestinales y trastornos del equilibrio hidroelectrolítico que deben ser tratados sintomáticamente. La hemodíalisis permite eliminar Augmentine del torrente circulatorio. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: Propiedades farmacodinámicas:** • Mecanismo de acción: La amoxicilina es un antibiótico semisintético de amplio espectro, con actividad bactericida frente a microorganismos Gram-positivos y Gram-negativos. Sin embargo, la amoxicilina es sensible a la degradación por beta-lactamasas y por tanto, el espectro de actividad de la amoxicilina sola no incluye microorganismos productores de estas enzimas. El ácido clavulánico es un beta-lactámico, estructuralmente relacionado con las penicilinas, que posee la capacidad de inactivar una gran variedad de enzimas beta-lactamasas que normalmente son producidas por microorganismos resistentes a penicilinas y cefalosporinas. Concretamente, presenta buena actividad frente a las beta-lactamasas mediadas por plásmidos más importantes desde el punto de vista clínico, frecuentemente responsables de las resistencias al fármaco. Generalmente es menos eficaz frente a beta-lactamasas tipo I mediadas por cromosomas. **Experiencia clínica:** El programa clínico diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de AUGMENTINE PLUS incluye ensayos comparativos, aleatorizados, doble-ciego en Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC), Exacerbaciones Agudas de Bronquitis Crónica (EABC) y Sinusitis Bacteriana (SBA), así como dos ensayos no-comparativos en NAC y SBA. **Exacerbaciones Agudas de Bronquitis Crónica y Sinusitis Bacteriana:** Se ha estudiado la eficacia y seguridad de AUGMENTINE PLUS en ensayos doble-ciego comparativos, en 1.206 pacientes con EABC y 360 pacientes con SBA. Debido al bajo número de aislados de neumococos resistentes a penicilina (PRSP) en los estudios comparativos en EABC y SBA, no ha sido posible establecer una conclusión definitiva de eficacia frente a PRSP en estos estudios. **DATOS FARMACÉUTICOS: Período de validez y Precauciones especiales de conservación:** 2 años. No conservar a temperatura superior a 25°C. **Naturaleza y contenido del recipiente:** Envases conteniendo 28 o 40 comprimidos en tiras de blíster de PVC/Aluminio con un comprimido con cubierta pelicular por alvéolo. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** GlaxoSmithKline, S.A. P.T.M.: C/Severo Ochoa, 2, 28760 Tres Cantos (Madrid). **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. **PRECIOS:** AUGMENTINE PLUS 1000/ 62,5 mg, comprimidos de liberación prolongada: - Envase 28 comprimidos: P.V.P.: 18,38 €. P.V.P. IVA: 19,12 €. - Envase 40 comprimidos: P.V.P.: 26,25 €. P.V.P. IVA: 27,30 €. Para mayor información consultar la ficha técnica completa del producto.