

Teicoplanina

Eloy L. MANDRILE y Graciela BONGIORNO de PFIRTER

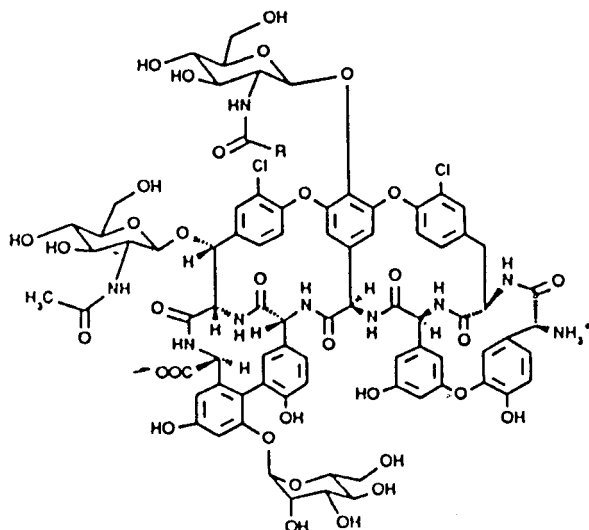
Laboratorio de Farmacognosia, Departamento de Ciencias Biológicas,
Área Biología Vegetal y Productos Naturales, Facultad de Ciencias Exactas,
Universidad Nacional de La Plata, calles 47 y 115, 1900 La Plata, Argentina

RESUMEN. Se brinda información actualizada sobre Teicoplanina, su historia y origen, estructura química y propiedades, mecanismo de acción, farmacocinética y metabolismo, así como sobre su evaluación clínica, indicaciones, contraindicaciones, precauciones, interacciones y posología.

SUMMARY. "Teicoplanine". Information is given on origin, chemical structure and properties of Teicoplanine, so as its mechanism of action, pharmacokinetics, metabolism, clinical evaluation, adverse effects, and posology.

Sinonimia: Teicoplanina A2; Teicomocina A2; MDL-507; Targosid; Targocid.

Teicoplanina es la "Denominación Común Internacional" (DCI) propuesta para teicomocina (International Nonproprietary Names, INN).



PALABRAS CLAVE: Teicoplanina; Targocid; Teicomocina; Glicopéptido.
KEY WORDS: Teicoplanine; Targocid; Teicomocine; Glycopeptid.

Propiedades: Polvo amorfo; P.F. 260 ° (descomposición)

UV max en HCl 0,1 N 278 ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 53)

UV max en HONa 0,1 N 297 ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 74)

Soluble en soluciones acuosas a pH 7

Parcialmente soluble en metanol y etanol

Insoluble en ácidos minerales diluidos y en solventes orgánicos no polares

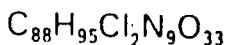
Clasificación química: Glicopéptido

La teicoplanina es un glicopéptido complejo y poco común, de peso molecular próximo a 1900. Se diferencian cinco compuestos formados por distintos ácidos grasos (R) que se unen a un resto N-acil-glucosamina.

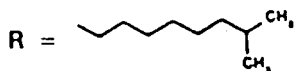
T-A2-1



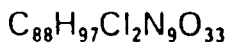
R = ácido 4-decenoico
P.M. 1877.67



T-A2-2



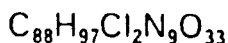
R = ácido 8-metilnonanoico
P.M. 1879.68



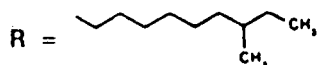
T-A2-3



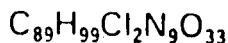
R = ácido n-decanoico
P.M. 1879.68



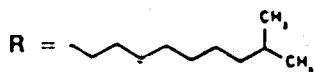
T-A2-4



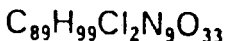
R = ácido 8-metildecenoico
P.M. 1893.71



T-A2-5



R = ácido 9-metildecenoico
P.M. 1893.71



HISTORIA Y ORIGEN

La Teicoplanina es un agente antimicrobiano producido por *Actinoplanes teichomyceticus* ATCC 31121, un actinomicete aislado de muestras de suelo. La purificación del antibiótico y la comprobación de sus propiedades antimicrobianas fueron hechas poco tiempo después de su descubrimiento.

La separación de componentes y denominación de sus estructuras presentó mayor dificultad.

El desarrollo de esta familia de compuestos se continúa con modificaciones estructurales y la obtención de derivados y sus correspondientes evaluaciones biológicas. Aunque existen diferencias específicas y útiles entre los compuestos obtenidos, en general son semejantes, lo cual permite describirlas como grupo ¹⁻⁴

QUIMICA

La teicoplanina es un glicopéptido vinculado químicamente a vancomicina (glicopéptido anfótero, obtenido de *Streptomyces orientalis*) y a ristocetina, también producido por un actinomicete: *Nocardia lurida*.

Se trata de un heptapéptido lineal formado por tres moléculas de *p*-OH-fenil-glicina, dos de di-OH-fenil-glicina y dos de tirosina, unidos por enlaces glicosídicos con manosa y 2 moléculas de acetilglucosamina.

La N-acetil-glucosamina forma con distintos ácidos grasos los compuestos que se ilustran más arriba ⁵⁻¹¹.

ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA

La teicoplanina es principalmente activa contra bacterias Gram-positivas. Cepas de *Staphylococcus aureus*, incluso las resistentes a metilina, se inhiben con concentraciones relativamente bajas; a dosis mayores es bactericida ¹²⁻¹⁴.

Presenta un rango bactericida amplio, tanto para aerobios como anaerobios Gram-positivos, incluido beta-lactamasas resistentes. Las especies comúnmente sensibles incluyen el *S. aureus*, coagulasa-negativo, estafilococos, estreptococos del grupo A, enterococos, etc.

Listeria monocytogenes y *Corynebacterium diphtheriae* son cepas que sufren la acción bactericida de este antibiótico. En el caso de los enterococos, frente a algunos de ellos actúa como bacteriostático. Por esto, en el tratamiento de las endocarditis por enterococos se suele añadir un aminoglucósido, por lo general gentamicina, para lograr sinergismo y asegurar el efecto bactericida ¹⁵⁻²⁰.

MECANISMO DE ACCION

Inhibe la síntesis de la pared celular en las bacterias sensibles, uniéndose con gran afinidad a precursores de esta estructura. La porción D-alanil-D-alanina de las unidades precursoras de la pared celular parece un sitio fundamental de adherencia. La droga es rápidamente bactericida para los microorganismos al ligarse específicamente al pentapéptido (transpeptidación) ²¹⁻².

FARMACOCINETICA Y METABOLISMO

La teicoplanina se absorbe poco en el tracto gastrointestinal luego de su administración bucal. Aproximadamente el 40% de la dosis suministrada se excreta con las heces en forma activa y el resto es degradado o inactivado por componentes de la materia fecal.

No se producen niveles séricos apreciables, excepto en pacientes con grave enfermedad inflamatoria intestinal o alteración de la función renal.

Las altas concentraciones de drogas activas en heces hace aprovechable su utilización en colitis inducidas por antibióticos y en las enterocolitis estafilocócicas ²³⁻⁵.

Tras la administración i.v. se obtienen niveles terapéuticos en todos los fluidos y tejidos del cuerpo, inclusive la médula ósea, líquido ascítico, sinovial, pericárdico y pleural. Penetra en las meninges inflamadas, aunque se han dado casos de fracaso en el tratamiento de meningitis ²⁶.

Un estudio preliminar indica una distribución inicial rápida en los compartimientos centrales, luego más lentamente en los periféricos ²⁷.

La más reciente de las investigaciones es una experiencia en voluntarios humanos con [¹⁴C]teicoplanina. Estos sujetos recibieron una dosis única de 400 mg por vía i.v.; el 80% de la dosis fue recuperada en la orina en 16 días y pequeñas cantidades fueron excretadas con las heces. Se obtuvo así una concentración efectiva en plasma de la droga marcada que superaba el MIC de las bacterias patógenas sensibles.

La droga se liga a las proteínas plasmáticas, haciéndolo selectivamente a la albúmina ²⁸.

La absorción, distribución y excreción fue también estudiada en pacientes con insuficiencia renal, administrando 3 mg/kg de peso; la eliminación por orina se prolonga mucho más tiempo que en los individuos normales. Se correlaciona la depuración (clearance) de la droga con el clearance de creatinina, ajustando la dosis al grado de funcionalismo renal. Más del 90% de una dosis inyectada es eliminada a través de la filtración glomerular. Pueden acumularse concentraciones peligrosamente elevadas si la función renal se encuentra alterada ²⁸.

Los pacientes con trastornos de la función hepática también eliminan más lentamente la teicoplanina y en ellos es necesario ajustar la dosis.

Los parámetros bioquímicos obtenidos en adultos, en todas estas evaluaciones, se corresponden básicamente con los obtenidos en pediatría.

A efectos de evitar sobredosis, el monitoreo de esta droga se realiza por HPLC, obteniéndose valores de niveles plasmáticos, vida media, excreción por orina y heces, etc. La obtención de resultados rápidos con depuraciones permanentes, permite el seguimiento por el farmacéutico clínico ajustando las dosis, evitando así acumulaciones tóxicas y manteniendo concentraciones efectivas del antibiótico en plasma ²⁹.

EVALUACION CLINICA E INDICACIONES

En Europa se realizaron pruebas clínicas con teicoplanina del tipo "evaluaciones extensivas en multicentros". Para este fin fueron seleccionados 81 centros en distintos países y 1.431 pacientes hospitalizados con distintas afecciones, (infecciones tisulares, septicemias, infecciones respiratorias, del sistema nervioso central, endocarditis, etc.). La edad promedio de los pacientes fue de 49,4 años, con un rango extensivo a 65 años y en los niños hasta 14 años²⁹.

Las dosis fueron estandarizadas, iniciando el ensayo con 400 mg y continuando luego con dosis de mantenimiento de 200 mg por vías i.v. e i.m. El tratamiento se extendió a 14 días y se comprobaron curaciones en el 91,7% de los pacientes. La respuesta fue independiente de la presencia de meticilina resistentes.

La eficacia del antibiótico teicoplanina es comparable con vancomicina, pero la "prueba multicentros" aportó numerosas conclusiones, entre ellas la de ocasionar menores efectos adversos que otros glicopéptidos ³⁰.

La teicoplanina se utiliza en infecciones graves o potencialmente serias con bac-

terias Gram-positivas de pacientes alérgicos a las penicilinas o cefalosporinas o en infecciones con estafilococos resistentes.

Es efectiva en las infecciones graves por *Staphylococcus aureus* coagulasa-positivos, pero de elección cuando no se pueden utilizar penicilinas o cefalosporinas semisintéticas, como consecuencia de problemas alérgicos o resistencia a la metilicina o cefalosporina.

Varias revisiones indican que hasta el 65% de los estafilococos coagulasa-negativos (incluido *Staphylococcus epidermidis*) clínicamente importantes son resistentes a la metilicina. Para estas infecciones la teicoplanina asociada con rifampicina, ha resultado el tratamiento de elección. Algunas raras cepas pueden hacerse resistentes.

En casos de alergia a penicilinas y cefalosporinas, las endocarditis por *Streptococcus viridans* o estreptococos sensibles (*S. bovis*), pueden tratarse con teicoplanina. Como ésta tiene la capacidad de ser bacteriostática únicamente frente a algunos enterococos, algunos expertos la recomiendan junto a aminoglucósidos como tratamiento de elección en la endocarditis entrocócica. También se la prescribe en los protocolos profilácticos en pacientes alérgicos que van a sufrir manipulaciones gastrointestinales o genitourinarias ³¹.

A menudo se la considera como fármaco de elección en la colitis pseudomembranosa.

Se recomienda el uso de teicoplanina en bacteriemias ocasionadas por Gram-positivos en pacientes con leucopenia tras quimioterapia, infecciones debidas en parte al incremento de la utilización de las vías centrales que conducen a la infección por *S. aureus* coagulasa-negativo. Algo similar ocurre en CAPD-peritonitis (Dialisis peritoneal continua ambulatoria) ³²⁻³.

Se recomienda el uso empírico de teicoplanina ³⁴⁻⁵ en pacientes de instituciones con una alta prevalencia de bacteriemias ocasionadas por cocos Gram-positivos.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Entre las afecciones de hipersensibilidad producidas por la Vancomicina figuran erupciones cutáneas maculares y anafilaxia. Estos mismos efectos ocurren con teicoplanina, sin embargo ella no ocasiona el denominado "síndrome del hombre rojo" que consiste en el enrojecimiento de la cara, cuello o torso, prurito o hipotensión cuando se inyecta demasiado rápidamente vancomicina.

La hipersensibilidad a teicoplanina es una contraindicación y es necesario la anamnesis para verificar el uso previo de vancomicina, por riesgo de sensibilidad cruzada.

Las reacciones desfavorables más significativas han sido ototoxicidad, nefrotoxicidad y hepatotoxicidad, sobre todo en pacientes con tratamientos prolongados.

Están indicados exámenes hematológicos periódicos junto a pruebas bioquímicas hepáticas y renales. La función auditiva debe ser controlada; la ototoxicidad se asocia a concentraciones excesivamente elevadas de la droga en plasma y es muy rara si las concentraciones se mantienen por debajo de 30 mg/ml, empeorando con el tratamiento simultáneo con aminoglucósidos, colistin, ciclosporina, anfotericina B o diuréticos de cielo alto, como el ácido etacrínico y la furosemina ³⁶.

En el embarazo y la lactancia existen probables riesgos.

INTERACCIONES

Los ensayos clínicos con teicoplanina no han evidenciado interacciones con otras drogas, sin embargo experiencias en animales indican interacciones con diazepam, morfina, tiopentona, haloftano y los agentes bloqueantes musculares³⁷.

POSOLOGIA

Adultos, con función renal normal:

Infecciones leves: una dosis inicial de 400 mg i.v. y dosis de mantenimiento de 200 mg diarios i.v. o i.m.

Infecciones severas: tres dosis de 400 mg i.v. con intervalos de 12 hs y luego dosis de mantenimiento de 400 mg diarios.

En endocarditis estafilocócicas y en pacientes con quemaduras severas, deben mantenerse niveles de 12 mg/kg por administración intravenosa.

Las dosis deben ser cuidadosamente ajustadas en pacientes con insuficiencias renales y en niños menores de 14 años.

ENVASES

Viales conteniendo 200 ó 400 mg de teicoplanina.

NOMBRE REGISTRADO

Targocid ®

PRODUCCION INDUSTRIAL

Merrell DOw Pharmaceutical Ltd.(Inglaterra)³⁸.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Parenti, F., G. Beretta, M. Berti y V. Arioli (1978) *J. Antibiot.* **31**: 276-83
2. Bardone, M.R., M. Paternoster y C. Coronelli (1978) *J. Antibiot.* **31**: 170-7
3. Palanza, R., M. Berti, B.P. Goldstein, E. Mapelli, E. Randisi y V.J. Arioli (1983) *J. Antimicrob. Chemother.* **11**: 419-25
4. Somma, S., L. Gastaldo y A. Corti (1984) *Antimicrob. Agents Chemother.* **26**: 917-23
5. Barna, J.C.J., D.H. Williams, D.J.M. Stone, T.W.C. Lwung y D.M. Doddrell (1984) *J. Am. Chem. Soc.* **106**: 4895-902
6. Malabarba, A., P. Strazzolini, A. De Paoli, M. Landi, M. Berti y B. Cavalleri (1984) *J. Antibiot.* **37**: 988-99
7. Malabarba, A., P. Ferrari, G.G. Gallo, J. Kettering y B. Cavalleri (1986) *J. Antibiot.* **39**: 1430-42
8. Barna, J.C.J., D.H. Williams, P. Strazzolini, A. Malabrba y T.W.C. Leung (1984) *J. Antibiot.* **37**: 1204-8
9. Barlett, J.S. (1984) *Rev. Infect. Dis.* **6**: 235-7
10. Kyosaka, S., S. Murata y M. Tanaka (1983) *Chem. Pharm. Bull.* **31**: 3902-5
11. Malabarba, A., A. Trani, G. Tarzia, P. Ferrari, R. Pallanza y M. Berti (1989) *J. Med. Chem.* **32**: 783-8

12. Acar, J.F. y A.Y. Buu-Hoi (1988) *J. Antimicrob. Chemother.* **21** (Suppl. C): 41-7
13. Thornberry, C. (1988) *J. Antimicrob. Chemother.* **21** (Suppl. C): 9-17
14. Kucers, A. (1984) *J. Antimicrob. Chemother.* **14**: 564-7
15. Williams, A.H. y R.N. Gruneberg (1984) *J. Antimicrob. Chemother.* **14**: 441-5
16. Fietta, A., C. Bersani, P. Mangiaroti y G. Gialdini (1983) *Chemotherapy* **28**: 275-82
17. Neu, H.C. y P. Labthavikul (1983) *J. Antimicrob. Chemother.* **24**: 425-8
18. Hunt, A.H., R.M. Molloy y J.L. Occolowitz (1984) *J. Amer. Chem. Soc.* **106**: 4891-5
19. Borghi, A., C. Coronelli y L. Faniuolo (1984) *J. Antibiotics* **37**: 615-20
20. Gruneberg, R.N., G.L. Ridgway, A.W.F. Cremer y D. Felminham (1983) *Drugs Exp. Clin. Res.* **9**: 139-41
21. Somma, S., L. Gastoldo y A. Corti (1984) *Antimicrob. Agents Chemother.* **26**: 917-23
22. Parenti, F. (1986) *J. Hosp. Infect.* **7** (Suppl. A): 79-83
23. Galleto, D.W., J.A. Boscia y W.D. Kobasa (1986) *J. Infect. Dis.* **154**: 69-75
24. Fainstein, V., B. Le Blanc y G.P. Bodey (1983) *Antimicrob. Agents Chemother.* **23**: 497-9
25. Pantosti, A., I. Luzzi, R. Cardines y P. Gianfrilli (1985) *Antimicrob. Agents Chemother.* **28**: 847-8
26. Assandri, A. y A. Bemareggi (1987) *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **33**: 191-5
27. Traina, J.L. y M. Bonati (1984) *J. Pharmacokinet Biopharm* **12**: 119-28
28. Bonati, M., G.L. Traina, R. Rosina y G. Buniva (1988) *J. Antimicrob. Chemother.* **21** (Suppl. A): 29-37
29. Lewis, P., J.J. Garaud y F.A. Parenti (1988) *J. Antimicrob. Chemother.* **21** (Suppl. A): 61-7
30. Gopal, V., A.L. Bisno y F.J. Silverblatt (1976) *J. Amer. Med. Assoc.* **236**: 1604-6
31. Bowley, J.A., S.J. Pickering y A.J. Scantlebury (1988) *J. Antimicrob. Chemother.* **21** (Suppl. A): 133-9
32. Neville, L.O., R.A. Baillood, W. Brumfitt y J.M.T. Hamilton-Miller (1988) *J. Antimicrob. Chemother.* **21**: 123-31
33. Webster, A., A.P.R. Wilson y A.H. Williams (1987) *Postgrad. Med. J.* **63**: 621-4
34. Del Favero, A., F. Menichetti y R. Guerciolini (1987) *Antimicrob. Agents Chemother.* **31**: 1126-9
35. Menichetti, F., A. Del Favero y G. Bucaneve (1988) *J. Antimicrob. Chemother.* **21** (Suppl. A): 105-11
36. Gilpin, R.K. y L.A. Pachla (1989) *Anal. Chem.* **61**: 191R-214R
37. Tarral, E.F. Jehl y A. Tarral (1988) *J. Antimicrob. Chemother.* **21** (Suppl. A): 47-51
38. Hopkins, S.J. (1990) *Drugs of Today* **26**: 145-9