

Editorial

¿Tienen los cetólidos ventajas reales sobre los macrólidos?

J.L. Muñoz Bellido y J.A. García-Rodríguez

Departamento de Microbiología, Hospital Universitario, Salamanca

La aparición de los cetólidos ha supuesto un avance importante en el grupo de los macrólidos. El primero de ellos, la telitromicina, es un antimicrobiano desarrollado específicamente para el tratamiento de cuadros infecciosos de vías respiratorias altas y bajas. Sin embargo, como sucede con muchos fármacos nuevos, se han suscitado controversias respecto a cuál puede ser su lugar adecuado en el arsenal terapéutico.

Desde el punto de vista teórico, los cetólidos presentan ventajas evidentes aun considerando que los nuevos macrólidos introducidos en la pasada década vinieron a solventar muchos de los problemas farmacocinéticos que planteaba la eritromicina. No obstante, no han mejorado significativamente la actividad intrínseca de ésta, al continuar siendo afectados por los mismos principales mecanismos de resistencia. La única excepción parcial la constituyen los macrólidos de 16 átomos, que al carecer de la 3-cladina, habitual en otras moléculas, no son eliminados por las bombas de expulsión de tipo *mef*.

Dichas limitaciones fueron un impedimento relativamente menor durante años, como corrobora la alta dispensación de estos fármacos desde su introducción. Pese a no ser mucho más activos que la eritromicina, las ventajas farmacocinéticas constituyen una baza importante a su favor, y su sensibilidad a los mecanismos de resistencia no era un

condicionante en aquel momento en que los índices de resistencia eran bajos.

Sin embargo, la situación en cuanto a la prevalencia de la resistencia ha cambiado de forma drástica en un periodo de tiempo relativamente corto. No es una circunstancia sorprendente, ya que se había dado con anterioridad en diversos países, y siempre en relación con un elevado consumo de antimicrobianos del grupo.

Este incremento de la resistencia afecta a las diferentes especies de manera desigual. En nuestro medio, patógenos respiratorios importantes como *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Coxiella* se mantienen con cifras de resistencia muy bajas. Sin embargo, en patógenos respiratorios fundamentales, como *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae*, los estudios refieren cifras altas de resistencia a los macrólidos, con un alto porcentaje de resistencia asociada a los betalactámicos. Datos de estudios globales muestran cifras de resistencia de los neumococos a los macrólidos del 31,2% (1), y estudios españoles recientes encuentran porcentajes próximos al 35% (2, 3). Hay que tener en cuenta, además, el ritmo de evolución de la resistencia a los macrólidos en *S. pneumoniae*, que en Estados Unidos se ha doblado entre 1995 y 1999 y se sitúa en el momento actual en el 40% (4). Respecto a otros patógenos como *S. pyogenes*, estudios españoles refieren cifras de resistencia a los macró-

lidos del 20% al 30%, la mayoría pertenecientes al fenotipo M (3, 5).

No están claras las causas exactas de este aumento de la resistencia, aunque es evidente su relación con un incremento del consumo. Por otro lado, su capacidad de selección de resistencia es alta, ya que seleccionan cepas con resistencia asociada a macrólidos y betalactámicos con una frecuencia cinco veces mayor que estos últimos.

Diversos autores han dudado en algunos momentos de la trascendencia clínica de la resistencia *in vitro* a los macrólidos. Ha de tenerse en cuenta que la evolución de una infección respiratoria se ve influida por factores muy diversos, tanto a favor como en contra, de modo que establecer una relación causa-efecto entre la resistencia a un antimicrobiano y un fracaso terapéutico con frecuencia es difícil. Sin embargo, existen datos que sugieren que la resistencia a los macrólidos tiene trascendencia clínica. Una reciente publicación muestra que el 24% de los pacientes infectados por neumococos resistentes a los macrólidos, cuando son tratados con antimicrobianos de este grupo, desarrollan episodios de bacteriemia, cosa que no ocurre cuando se trata de neumococos sensibles (6). Además, esto sucede con independencia de cuál sea el mecanismo de resistencia implicado. Asumiendo los resultados de este trabajo, la presencia de mecanismos de resistencia con trascendencia clínica en un 35% de las cepas supone un riesgo de fracaso terapéutico que es obligado plantearse a la hora de instaurar un tratamiento, máxime en situaciones, como es en buena parte la patología infecciosa respiratoria, en las cuales es habitual establecer tratamientos empíricos.

Estas circunstancias han supuesto un impulso decisivo para el desarrollo de los cetólidos en general, y en particular del único disponible en este momento, la telitromicina, que aportan ventajas en varios aspectos fundamentales:

- Se trata de productos con un comportamiento farmacocinético semejante al de los nuevos macrólidos, y muy próximo en concreto al de la claritromicina.
- Su actividad frente a los gramnegativos de mayor trascendencia en infección respiratoria (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) es similar a la de la azitromicina, y su actividad frente a los grampositivos principales es cuatro a cinco veces superior que la de la eritromicina, mostrándose además bactericida frente al neumococo.
- Probablemente su característica con mayor trascendencia es que no resultan afectados por los principales mecanismos de resistencia a los macrólidos presentes en los patógenos respiratorios.

- Sus modificaciones estructurales incrementan su afinidad por el RNAr, y sobre todo por el dominio II, lo que se traduce, además de en una mayor actividad intrínseca, en un buen grado de afinidad incluso por el RNAr monometilado. Esta monometilación, causada por la mayoría de los genes *erm*, es el principal mecanismo de resistencia en la mayor parte de los grampositivos. Además, la eliminación de la 3-cladinoso se traduce en la ausencia de bombeo por bombas de expulsión tipo *mef*, mecanismo de resistencia importante en *S. pyogenes*, y en *S. pneumoniae* en algunas áreas de Estados Unidos y Canadá. Estudios recientes muestran que el 100% de los neumococos y *S. pyogenes* resistentes a los macrólidos, y porcentajes muy altos de otras especies, como corinebacterias resistentes a los macrólidos, son sensibles *in vitro* a la telitromicina. Por tanto, es evidente que los cetólidos suponen un avance trascendente, al menos desde el punto de vista de la actividad *in vitro*, tanto de forma cuantitativa (se muestran más activos frente a la práctica totalidad de los microorganismos incluidos en su espectro) como cualitativa (recuperan la eficacia en especies frente a las que los macrólidos virtualmente la habían perdido).

El problema se encuentra, en este momento, en determinar su lugar en terapéutica. En los casos en que se disponga de antibiograma, con toda probabilidad serán una de las opciones inmediatas en caso de resistencia a los macrólidos, si bien representan un escenario más importante las numerosas ocasiones en que la terapia se establece de manera empírica.

En esta situación se plantean básicamente dos cuestiones:

- 1) La pertinencia de sustituir los macrólidos por cetólidos como opción terapéutica, al menos en áreas con una alta prevalencia de resistencia a los primeros.
- 2) La posibilidad de incorporar los cetólidos como una opción terapéutica de primera elección, al nivel de las penicilinas o las fluoroquinolonas.

Los estudios clínicos disponibles muestran que en sinusitis aguda, neumonía adquirida en la comunidad, faringoamigdalitis y exacerbaciones de EPOC, la telitromicina tiene una eficacia similar o superior a otros antimicrobianos de uso habitual (amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima, claritromicina, penicilina en el caso de faringoamigdalitis, etc.). Algunos autores han argumentado estos resultados en contra de su utilización, ya que si no se mejora significativamente la eficacia de los fármacos ya disponibles sería difícil justificar su introducción. Sin embargo, la mayor par-

te de estos estudios no reflejan un dato importante, como es el porcentaje de los casos tratados que estaban causados por cepas resistentes a los macrólidos. Es evidente que si el porcentaje de casos originados por cepas resistentes a los macrólidos es bajo los resultados clínicos serán similares, ya que en las cepas sensibles, aunque la actividad del cetólido sea superior, la del macrólido es suficiente en la mayoría de los casos. No obstante, incluso en estas ocasiones el cetólido puede aportar mejoras respecto a los macrólidos. Una mayor actividad intrínseca, con una farmacocinética similar, implica que las garantías de que el fármaco alcance la concentración que impide la selección de resistencias en las áreas infectadas o colonizadas por patógenos es mayor, y por tanto su capacidad de selección de resistencias *in vivo* será probablemente menor, máxime tratándose de un fármaco que ya ha demostrado *in vitro* una capacidad de selección de mutantes resistentes sensiblemente inferior a la de los macrólidos.

En todo caso, la discusión sobre el lugar que los cetólidos deben ocupar en el tratamiento de la infección respiratoria en España hay que situarla en el contexto de un alto grado de resistencia a los macrólidos, con una importante resistencia asociada a macrólidos y betalactámicos. Es cierto que, por las circunstancias comentadas, las infecciones respiratorias causadas por microorganismos resistentes a los macrólidos pueden evolucionar bien con este tratamiento o incluso con ninguno. Sin embargo, puesto que no existe parámetro alguno que permita prever cuándo va a ocurrir así, y asumiendo que la resistencia a los macrólidos tiene una clara repercusión clínica, ha de ser un factor decisivo a la hora de decidir un tratamiento. Porcentajes de resistencia a los macrólidos en torno al 30%, como encontramos en los neumococos en España, pueden empezar a poner en cuestión la pertinencia de mantener estos antimicrobianos como tratamiento empírico de cuadros en los cuales sea probable la implicación de *S. pneumoniae*.

Así, estudios recientes (7) presentan a la telitromicina como muy eficaz en neumonías, incluso en aquellas causadas por neumococos con alto grado de resistencia a la penicilina (83,9% de curaciones, frente al 71,4% del conjunto de antibióticos comparados), y en el 100% de las producidas por cepas con alto grado de resistencia a los macrólidos (CMI >256 mg/l). Este estudio concluye que, frente al total de los cuadros neumocócicos estudiados, causados por cepas tanto sensibles como resistentes a la penicilina y los macrólidos, la telitromicina se comporta sustancialmente mejor que el resto de los antimicrobianos comparados.

Hay también aspectos epidemiológicos que deben tenerse en cuenta. Se sabe que el uso de macrólidos, en un

entorno de alto grado de resistencia asociada a macrólidos y betalactámicos, selecciona resistencia asociada a ambos grupos con una probabilidad sensiblemente mayor que otros fármacos, como los propios betalactámicos. En estas condiciones, el uso de un fármaco con las características de un macrólido, pero en este momento virtualmente carente de resistencias y sin capacidad de inducción, como son los cetólidos, podría tener el efecto contrario, reduciendo las poblaciones resistentes a los macrólidos y ejerciendo una repercusión adicional sobre las poblaciones con resistencia asociada a la penicilina.

A ello hay que añadir el posible peligro que suponen las clonas multirresistentes, como la *S. pneumoniae* Spain¹⁴⁻⁵, con alto grado de resistencia a amoxicilina, cefotaxima, fluoroquinolonas y macrólidos, y que sin embargo se mantiene sensible a la telitromicina (8).

Obviamente la telitromicina, como cualquier otro antimicrobiano, está sujeta al problema de la resistencia. Se han descrito aislamientos clínicos de *S. pneumoniae* y *S. pyogenes* con resistencia de alto grado a la telitromicina relacionada con la presencia de genes *erm* y de mutaciones en la proteína L4, e incluso se han descrito mutaciones en el RNAr (U2609 C) capaces de originar resistencia a los cetólidos de manera específica. No obstante, en el momento actual son excepcionales, y los estudios disponibles sugieren que la capacidad de la telitromicina para seleccionar mutantes resistentes es muy inferior a la de los macrólidos. Aunque los valores teóricos de selección de cepas resistentes por parte de la telitromicina son muy bajos, será su evolución, una vez que su uso clínico se generalice, lo que dará una clara perspectiva de su comportamiento a largo plazo en este aspecto.

En conjunto, los datos disponibles sugieren numerosas ventajas para los nuevos cetólidos respecto a los macrólidos: farmacocinética comparable a la de los macrólidos más modernos, actividad muy superior, insensibilidad a los principales mecanismos de resistencia, ausencia de inducción y muy baja frecuencia de selección de resistencias, así como actividad bactericida frente al neumococo. Todo ello viene corroborado por excelentes resultados en los estudios clínicos, a pesar de que en este momento todavía existen pocos datos sobre qué ventajas aportan en las infecciones causadas por cepas resistentes a los macrólidos respecto a éstos. Con estas características es muy probable que, a medio plazo, la telitromicina y los nuevos cetólidos que irán surgiendo vayan desplazando poco a poco a los macrólidos del primer plano en el tratamiento empírico de las infecciones en que puedan estar implicados microorganismos resistentes a los macrólidos. Éstos podrán mantener su utilidad en cua-

dro con un antibiograma que la avale, o cuando no sea previsible encontrar microorganismos resistentes, así como en la edad pediátrica, pues como es sabido en los niños no está indicado el uso de telitromicina.

Correspondencia: Prof. J.A. García-Rodríguez, Dpto. de Microbiología, Hospital Universitario de Salamanca, Pº San Vicente nº 108, 37007 Salamanca. Tfno: 923 26 48 25; Fax: 923 26 22 61; e-mail: jagarro@usal.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Gruneberg, R.N. *Global surveillance through PROTEKT: The first year*. J Chemother 2002; 14 (Suppl. 3): 9-16.
2. Fenoll, A., Asensio, A., Jado, I. y cols. *Antimicrobial susceptibility and pneumococcal serotypes*. J Antimicrob Chemother 2002; 50 (Suppl. S2): 13-19.
3. García de Lomas, J., García Rey, C., López, L., Gimeno, C., the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Susceptibility patterns of bacteria causing community-acquired respiratory infections in Spain: The SAUCE project*. J Antimicrob Chemother 2002; 50 (Suppl. S2): 21-26.
4. Hyde, T.B., Gay, K., Stephens, D.S., Vugia, D.J., Pass, M., Johnson, S. *Macrolide resistance among invasive Streptococcus pneumoniae isolates*. JAMA 2001; 286: 1857-1862.
5. Alós, J.I., Aracil, B., Oteo, J.L., Gómez Garcés, J.L., the Spanish Group for the Study of Infection in the Primary Health Care Setting. *Significant increase in the prevalence of erythromycin-resistant, clindamycin- and miocamycin-susceptible (M phenotype) in Spain*. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 333.
6. Lonks, J.R., Garau, J., Gómez, L. y cols. *Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin-resistant Streptococcus pneumoniae*. Clin Infect Dis 2002; 35: 556-564.
7. Fogarty, C.M., Khono, S., Buchanan, P., Aubier, M., Baz, M. *Community-acquired respiratory tract infections caused by resistant pneumococci: Clinical and bacteriological efficacy of the ketolide telithromycin*. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 947-955.
8. Pérez Trallero, E., Marimón, J.M., González, A., Iglesias, L. *Spain14-5 international multiresistant Streptococcus pneumoniae clone resistant to fluoroquinolones and other families of antibiotics*. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 715-719.