

Symposium 8
Telitromicina: primer cetólido
en la moderna antibioticoterapia

Infección respiratoria en España. Problemas y soluciones terapéuticas

J.E. García Sánchez

Departamento de Microbiología, Hospital Universitario, Salamanca

La resistencia es el mayor problema terapéutico de la infección respiratoria en la actualidad. Tiene gran impacto porque el tratamiento en la comunidad se establece de forma empírica (dificultad de diagnóstico microbiológico y urgencia). El facultativo debe pensar cuáles son los posibles agentes etiológicos y, de acuerdo a su sensibilidad previsible, seleccionar un antimicrobiano. Pero como la resistencia es un fenómeno creciente, imprevisible y con diferencias geográficas, la selección se hace según datos de sensibilidad recientes y locales. España es un país de alta resistencia, por lo que no tienen ningún interés práctico los datos de sensibilidad y eficacia de otros países. Fluoroquinolonas y amoxicilina (altas dosis)-ácido clavulánico más un macrólido han sido las únicas alternativas que cubren los patógenos respiratorios más frecuentes, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y bacterias atípicas. Por esta limitada oferta, posibilidad de aparición de resistencias, administración a ciertos grupos de población y fenómenos de intolerabilidad e interacciones, es necesario el desarrollo y comercialización de nuevos antimicrobianos. La reciente introducción de telitromicina contribuye a la resolución de estos problemas.

El tratamiento empírico implica la elección de un antimicrobiano que no sólo sea eficaz en la mayoría de las infecciones sino que también, en lo posible, sea poco seleccionador de bacterias resistentes. Para hacer una previsión de estos dos hechos se emplean tres tipos de criterios predictivos: farmacológicos, microbiológicos y farmacocinéticos/farmacodinámicos.

Criterios farmacológicos

Desde el punto de vista de la actividad antimicrobiana hay que señalar que la telitromicina alcanza buenas concentraciones extra e intracelulares, y penetra muy bien en secreciones bronquiales, fluido pulmonar, macrófagos alveolares, oído medio y senos paranasales.

Criterios microbiológicos

Espectro y actividad

Es activa frente a bacterias típicas productoras de infección respiratoria (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Streptococcus pyogenes* y *Moraxella catarrhalis*) y atípicas e intracelulares (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila*). La actividad frente a todos ellos es elevada, presentando menos sensibilidad intrínseca *H. influenzae*. Es activa frente a las cepas de neumococo resistente a macrólidos, betalactámicos y quinolonas.

Capacidad bactericida

Se ha demostrado que tiene actividad letal frente a neumococo, *H. influenzae* y *S. pyogenes*. Este aspecto es crucial en la selección de antimicrobianos en una infección respiratoria. El poder bactericida presupone erradicación, con lo que se impide la aparición de resistencia y su diseminación. Por otra parte, tiene trascendencia clínica en cuanto a mejoría precoz, curación, disminución de complicaciones, acortamiento de tratamientos y menos coste global de la infección.

Difícil aparición de resistencia

Telitromicina interacciona con dos dianas del ribosoma 50S, por lo que, previsiblemente, la resistencia será difícil. Es activa sobre cepas con resistencia MLS_B inducible y constitutiva (en este último caso salvo estafilococos) y por bomba de eflujo. Se ha demostrado *in vitro* que la resistencia del neumococo a la telitromicina implica la combinación de varias mutaciones. Además, por no tener la cadena cladinosa no es, presumiblemente, un inductor de resistencia MLS_B .

Criterios farmacocinéticos/farmacodinámicos

Los parámetros farmacológicos y microbiológicos considerados de forma individual no explican todos los fracasos terapéuticos. Por ello, se han buscado otros de mayor fiabilidad, que prevean seguramente la eficacia clínica y microbiológica. En la actualidad se emplea la relación entre algunos datos cinéticos y microbiológicos, constituyendo los denominados parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos. Telitromicina es un antibiótico cuya acción es dependiente de la concentración, es decir, que los parámetros que mejor reflejan la eficacia clínica son ABC/CMI (cociente entre el área bajo la curva y la concentración mínima inhibitoria) y C_{max}/CMI (cociente entre la concentración máxima y la concentración mínima inhibitoria). La valoración farmacocinética/farmacodinámica de telitromicina augura una excelente respuesta clínica.

Resistencia y fracaso clínico en la infección respiratoria

J. Mensa

Instituto Clínico de Infecciones e Inmunología, Hospital Clínico, Barcelona

La determinación de la sensibilidad o resistencia de los microorganismos a un antibiótico se establece en función de la concentración que éste puede alcanzar en el foco de la infección con la administración de la dosis más alta exenta de efectos colaterales y toxicidad significativa. La concentración de antibiótico libre en el suero es una buena medida de su concentración en el líquido intersticial. Actualmente, el 30% de las cepas de *Streptococcus pyogenes* y *S. pneumoniae* son resistentes a los macrólidos con anillo de 14 y 15 átomos, y el 20% de *S. pneumoniae*, el 30% de *Haemophilus influenzae* y el 90% de *Moraxella catarrhalis* son resistentes a la ampicilina. A pesar de estas elevadas tasas de resistencia, muchos médicos continúan recomendando y prescribiendo antibióticos como la amoxicilina y los macrólidos, de acuerdo con la evidencia de eficacia proporcionada por estudios llevados a cabo en una época o lugar geográfico en que las tasas de resistencia eran muy bajas, y alentados por la falta de percepción de que su práctica conduzca al fracaso clínico. Inevitablemente surge la cuestión acerca de cuál es la relevancia práctica de la alarmante resistencia referida en la literatura. La respuesta a esta aparente paradoja no radica en el hecho de que el grado de resistencia sea ficticio o no exista una buena correlación entre la actividad del antibiótico y la probabilidad de erradicación bacteriana, sino en el hecho de que es necesario tratar un número elevado de pacientes para que las diferencias de eficacia resulten llamativas, la posibilidad de que la concentración de antibiótico en el lugar de la infección sea superior a la esperada en función de la concentración sérica, y el posible efecto de concentraciones subinhibitorias del antibiótico sobre el curso de la infección en el paciente inmunocompetente.

Cerca del 40% de los episodios de otitis media o sinusitis aguda son de etiología viral; el 60% restante son infecciones bacterianas, generalmente secundarias al bloqueo del transporte mucociliar en la cavidad correspondiente, debido a infección viral u otra causa. Si el drenaje se restablece, la infección bacteriana puede mejorar espontáneamente, sobre todo en caso de infección por *Moraxella*, menos si se trata de *H. influenzae* y más raramente en la infección de etiología neumocócica. En su conjunto, la tasa de resolución espontánea de la infección bacteriana se acerca al 50%. En consecuencia, sin tratamiento antibiótico cabe esperar una porcentaje de curaciones del 60% a 70% de los episodios de otitis media o sinusitis aguda. En el 30% de los casos restantes cabe esperar el hallazgo de neumococo en el 19%, *H. influenzae* en el 8%, *M. catarrhalis* en el 1% y otros microorganismos en el 4%. De acuerdo con las tasas de resistencia mencionadas, el tratamiento con amoxicilina puede fracasar en poco más del 10% de los casos. Es decir, entre el 80% y el 90% de los pacientes con otitis media o sinusitis aguda tratados con amoxicilina mejoran, aparentemente por efecto del antibiótico. Para detectar diferencias significativas con antibióticos activos frente a más del 95% de los aislamientos, como pueden ser la telitromicina, las fluoroquinolonas o la asociación amoxicilina-ácido clavulánico (administrada en dosis altas), es necesario el tratamiento de un número elevado de pacientes, muy superior al que un único médico atiende en su práctica habitual.