

Revisión

Telitromicina

E. Calbo y J. Garau

Servicio de Medicina Interna, Hospital Mútua de Terrassa, Universidad de Barcelona

INTRODUCCIÓN

Las infecciones de vías respiratorias son una de las enfermedades infecciosas más prevalentes en el mundo. La neumonía adquirida en la comunidad afecta a 3,3-4 millones de personas anualmente en Estados Unidos y una quinta parte necesitará hospitalización, lo que supone más de 600.000 altas anuales (1, 2). En un estudio en España (3), la incidencia de hospitalización por neumonía adquirida en la comunidad fue de 177 casos/100.000 habitantes/año en el periodo de 1995 a 1998. Considerando que entre el 50% y el 80% de estas neumonías se tratan de forma ambulatoria, la incidencia anual podría estimarse en 296 a 1020 casos por 100.000 habitantes/año. La prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en España en los adultos de 40 a 70 años de edad es del 9% (4), y entre el 50% y el 70% de las reagudizaciones de la EPOC podrían atribuirse a infecciones bacterianas (5). A su vez, la sinusitis y la faringoamigdalitis causan unos 40 millones de visitas anuales en atención primaria en Estados Unidos (6).

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* son los agentes etiológicos del 80% de las infecciones de vías respiratorias adquiridas en la comunidad. En la última década ha aumentado de forma espectacular en todo el mundo la resistencia de los patógenos respiratorios a los antimicrobianos (7-9), hecho de especial trascendencia en una enfermedad en que la mayoría de las veces el tratamiento antibiótico es empírico.

S. pneumoniae se revela como el microorganismo clave en las infecciones de vías respiratorias adquiridas en la comunidad, siendo el que con mayor frecuencia es causa de morbilidad y mortalidad y el que ha acumulado un mayor número de determinantes de resistencia, en comparación con otros patógenos respiratorios.

En España, un estudio reciente mostró un porcentaje de *S. pneumoniae* no sensible a la penicilina y a los macrólidos del 53,4% y el 28,5%, respectivamente (10). La prevalencia de resistencia a las nuevas fluoroquinolonas alcanza el 3% en algunas áreas (11). Distintas publicaciones han relacionado la resistencia a los macrólidos y las fluoroquinolonas con fracasos terapéuticos (12-16). Los cetólidos son una nueva subclase de antimicrobianos dentro del grupo de macrólidos-lincosamidas-estreptograminas que vienen a solventar en parte este problema. La telitromicina es el primer cetólido aprobado para uso clínico y tiene actividad frente a *S. pneumoniae* resistente a la penicilina y los macrólidos, siendo activa también sobre *H. influenzae*, *M. catarrhalis* y bacterias intracelulares (17-20). Además, posee un bajo potencial de selección o inducción de resistencias (21), lo que la convierte en un fármaco muy útil para el tratamiento empírico de las infecciones de vías respiratorias en la comunidad dada la alta prevalencia de resistencia de *S. pneumoniae* a los macrólidos.

La telitromicina tiene una estructura similar a la eritromicina, un anillo lactónico de 14 átomos, con una sustitución

ción en la posición 3 del azúcar neutro cladinosa por un grupo ceto junto a la adición en posición 11-12 de un radical carbamato (22). Estos cambios mantienen la estabilidad de los cetólidos preservando su actividad frente a estreptococos resistentes a los macrólidos e incrementándola en especies seleccionadas (23).

Existen estudios clínicos con telitromicina oral para el tratamiento de la faringoamigdalitis, la sinusitis aguda, las reagudizaciones de la bronquitis crónica y la neumonía adquirida en la comunidad que corroboran su eficacia y tolerabilidad.

ESPECTRO DE ACTIVIDAD DE LA TELITROMICINA

El grupo macrólidos-lincosamidas-estreptogramina B (MLS_B) actúa sobre el ribosoma bacteriano bloqueando la síntesis proteica. El ribosoma está constituido por una subunidad 30S y otra 50S. Esta última está formada a su vez por 34 proteínas ribosomales y dos moléculas de RNA ribosomal de 23S y 5S.

Los cetólidos, como el resto del grupo MLS_B, inhiben la síntesis de proteínas evitando la transcripción de RNAm en dos puntos:

- Por una parte interactúan con el centro peptidil transferasa asentado en la molécula de RNAr de 23S, formada por seis dominios, uniéndose al dominio II y al V. Gracias al grupo carbamato en posición C11-12 la afinidad de esta unión es superior a la de los macrólidos.
- Un segundo mecanismo de acción descrito recientemente consiste en evitar la unión de los constituyentes de la subunidad 50S, causando la degradación por las ribonucleasas bacterianas de las partículas no unidas (24).

Dado que la telitromicina no sólo mantiene el mecanismo de acción de los macrólidos sino que además tiene otros puntos de unión en el ribosoma, su espectro de actividad incluye, además de los patógenos habituales de las vías respiratorias adquiridos en la comunidad (25), a *S. pneumoniae* resistente a los macrólidos.

Grampositivos

La telitromicina tiene acción bactericida frente a *S. pneumoniae* (26) y es activa incluso frente a cepas resistentes a la eritromicina, independientemente del mecanismo de resistencia descrito. En cepas resistentes a la eritromicina, no obstante, se han hallado concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) dos a cinco veces superiores a las encontradas

Tabla 1. Actividad comparativa de telitromicina y otros antibióticos frente a *S. pneumoniae* (90).

| Fármaco | CMI ₅₀ (mg/l) | CMI ₉₀ (mg/l) | Moda (mg/l) |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------|-------------|
| Telitromicina | 0,015 | 0,12 | 0,008 |
| Amoxicilina-ác. clav. | 0,03 | 2 | 0,03 |
| Penicilina | 0,03 | 2 | 0,015 |
| Cefaclor | 1 | >64 | 1 |
| Cefuroxima | 0,06 | 8 | 0,03 |
| Cefixima | 0,25 | 32 | 0,025 |
| Cefpodoxima | 0,12 | 4 | 0,12 |
| Eritromicina | 0,06 | >64 | 0,06 |
| Claritromicina | 0,06 | >64 | 0,03 |
| Azitromicina | 0,12 | >32 | 0,12 |
| Clindamicina | 0,06 | >4 | 0,06 |
| Ciprofloxacino | 1 | 2 | 1 |
| Levofloxacino | 1 | 1 | 1 |
| Moxifloxacino | 0,12 | 0,25 | 0,12 |

en cepas sensibles; aun así, los valores de CMI son inferiores a los propuestos como punto de corte por el NCCLS. Se desconoce el significado clínico de esta situación en cuanto al desarrollo de resistencias a la telitromicina (27). En la Tabla 1 se detalla la actividad de la telitromicina frente a *S. pneumoniae* comparada con la de otros antibióticos.

La telitromicina es comparable a la eritromicina y la claritromicina respecto a *Streptococcus pyogenes* sensible a los macrólidos. Por otra parte, mantiene su actividad frente a cepas portadoras del gen *mefA* (el mecanismo de resistencia a los macrólidos de 14 y 15 átomos más frecuente en esta especie). Sin embargo, aumenta su CMI en cepas *ermB*, siendo menos capaz de solventar la resistencia constitutiva condicionada por este mecanismo (28). La relevancia de estos datos radica en el hecho de que el 23% de *S. pyogenes* aislados en 17 hospitales españoles no eran sensibles a la eritromicina, siendo el mecanismo de resistencia subyacente en el 72,6% de los casos la presencia del gen *mefA*. Por otra parte, basándonos en los datos disponibles (29) podemos afirmar que *S. pyogenes* parece ser la única especie del género *Streptococcus* cuya CMI de telitromicina es alta en presencia del gen *ermB* expresado constitutivamente, aunque este mecanismo de resistencia se hallaba presente sólo en el 2,7% de los aislamientos españoles mencionados.

La telitromicina tiene baja actividad frente a *Staphylococcus aureus* con fenotipo MLS_B constitutivo, pero es activa frente a cepas sensibles a la eritromicina y la clindamicina. En el caso de *S. aureus* resistente a la metilicina, un gran número de cepas son portadoras del gen *ermB* de forma constitutiva, lo cual las convierte en resistentes a la telitromicina.

Para los enterococos no se recomienda el uso de telitromicina a pesar de ser más activa que el resto de los macrólidos. Especialmente en cepas de *Enterococcus faecalis* resistentes a la eritromicina, las CMI de ésta oscilan entre 1 y 4 mg/l (30).

Gramnegativos

La telitromicina ha demostrado actividad frente a *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Neisseria meningitidis* (31). Como se ha mencionado previamente, la presencia de betalactamasas no altera su actividad frente a estas especies. Sin embargo, es inactiva frente a las enterobacterias y los bacilos gramnegativos no fermentadores.

Anaerobios

La telitromicina es activa frente a grampositivos y gramnegativos anaerobios tales como *Prevotella*, *Actinomyces*, *Porphyromonas* y *Peptostreptococcus*, con CMI algo superiores sobre especies de *Clostridium* y *Bacteroides* (32).

Micobacterias

La telitromicina muestra actividad variable frente a micobacterias de crecimiento rápido, y escasa actividad frente a las de crecimiento lento.

Bacterias intracelulares

La telitromicina ha demostrado muy buena actividad frente a patógenos atípicos tales como *Legionella* spp., *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae* (17, 33, 34).

MECANISMOS DE ACCIÓN Y RESISTENCIA

La resistencia de *S. pneumoniae* a los betalactámicos se produce fundamentalmente por la alteración de los genes que codifican las diferentes proteínas fijadoras de penicilina, disminuyendo su afinidad por las penicilinas y otros betalactámicos. Algunas cepas de *S. pneumoniae*, en especial aquellas con alto grado de resistencia (CMI >2 mg/l), son a su vez resistentes a otros antibióticos no relacionados estructuralmente con los betalactámicos; así, el 48% de *S. pneumoniae* muy resistentes a la penicilina en el *SENTRY Antimicrobial Surveillance Program* fueron a su vez resis-

tentes a la eritromicina (35). En el caso de *H. influenzae*, cuyo principal mecanismo de resistencia a los betalactámicos es la producción de betalactamasas, ocurre algo similar, de tal manera que aproximadamente el 50% de sus cepas productoras de betalactamasas son resistentes a la claritromicina (36). *M. catarrhalis*, a pesar de que más del 90% producen betalactamasas, permanece sensible a la claritromicina. La telitromicina se mantiene activa frente a patógenos respiratorios independientemente de su sensibilidad a los betalactámicos y los macrólidos, tanto en estudios *in vitro* como *in vivo*, e incluso es más activa que algunas fluoroquinolonas. En cuanto a éstas, es interesante destacar que de 75 cepas de *S. pneumoniae* con resistencia a las fluoroquinolonas todas presentaban simultáneamente resistencia a la penicilina (37). En otro estudio, para un 8,7% de *S. pneumoniae* levofloxacinó mostraba CMI >2 mg/l, manteniendo estas cepas la sensibilidad a la telitromicina (38). Así mismo, otro trabajo mostró que las cepas de neumococo resistentes a las fluoroquinolonas y otros antibióticos se mantenían sensibles a la telitromicina, la quinupristina-dalfopristina y el linezolid (39).

Dada la similitud estructural entre los cetólidos y los macrólidos es obligado mencionar los mecanismos de resistencia a estos últimos, que fundamentalmente son dos: la modificación de la diana y la disminución de las concentraciones intracelulares de antibiótico por la acción de una bomba de flujo.

Modificación de la diana

El principal mecanismo de resistencia de *S. pneumoniae* a los macrólidos en nuestro medio (40) consiste en la metilación de un nucleótido ubicado en el dominio V de la subunidad 23S del ribosoma bacteriano, por acción de una enzima metilasa, codificada por el gen *ermB*. La metilación de la adenina en la posición 2058 confiere resistencia simultáneamente a las lincosamidas, las estreptograminas y todos los macrólidos de 14, 15 y 16 átomos, ya que comparten el punto de unión a este dominio. Este mecanismo de resistencia se corresponde con el fenotipo MLS_B que proporciona resistencia de alto grado, con CMI ≥64 mg/l, y que se puede expresar de forma constitutiva o inducida (41). En el caso de *S. pneumoniae*, de forma casi exclusiva se trata de un fenómeno inducible, siendo los macrólidos (de 14, 15 y 16 átomos), las lincosamidas y las estreptograminas fuertes inductores de la producción de metilasa, causando así resistencia cruzada. No es el caso de la telitromicina, que presenta un bajo potencial inductor. Así, en cultivos de *S. pneumoniae* se ha demostrado que con concentraciones

subinhibitorias de telitromicina (0,0006 mg/l) y eritromicina (0,006 mg/l) esta última muestra una capacidad mucho mayor de inducir el fenotipo MLS_B de resistencia a los macrólidos que la telitromicina (42). En diferentes estudios *in vitro* se ha relacionado la baja capacidad inductora de resistencia con la presencia del grupo 3 cetólido (43, 44).

Los macrólidos tienen un segundo punto de unión al ribosoma, en el dominio II de la subunidad 23S, siendo esta unión más débil que en el dominio V. La mayor afinidad de los cetólidos por la subunidad II, atribuida al radical carbamato en posición C11-12, justificaría la persistencia de actividad frente a cepas con el fenotipo MLS_B. Por otra parte, estudios *in vitro* han demostrado poca actividad de telitromicina frente a *S. aureus* y *S. pyogenes* portadores de resistencia constitutiva mediada por *ermB* (45-47). Así pues, la actividad de la telitromicina frente a *S. aureus* y *S. pyogenes* con resistencia MLS_B constitutiva resulta disminuida.

Mucho más raramente, los genes que codifican para la metilasa en el neumococo son *ermA*. Se habían descrito previamente con el nombre de *ermTR* en *S. pyogenes*, pero han sido reclasificados como *ermA* (48, 49). En estas cepas, sólo la eritromicina tiene capacidad inductora, sobre todo influenciando la CMI de la clindamicina; en general, las CMI de los macrólidos, las lincosaminas y las estreptograminas son más bajas que las correspondientes a las cepas con *ermB* (50).

Bombas de flujo

La adquisición del gen *mef* que codifica para una bomba de flujo se asocia característicamente a un fenotipo M con resistencia sólo a los macrólidos de 14 y 15 átomos, y a un bajo grado de resistencia. Existen dos variantes de *mef*: *mefA* y *mefE*.

La telitromicina mantiene actividad frente a los estreptococos portadores de las distintas variantes de los genes *mef*. Es un inductor débil, así como un mal sustrato para las bombas de flujo. No obstante, actúa como inductor del gen *msr* en los estafilococos, aunque tampoco es un buen sustrato para esta bomba.

Es de destacar que en estudios *in vitro* la telitromicina ha demostrado mantener actividad frente a cepas de *S. pneumoniae* resistentes a los macrólidos, independientemente del mecanismo subyacente, ya sea por metilación de un nucleótido en el dominio V mediada por el gen *ermB*, por la existencia de una bomba de flujo codificada por *mefA* o por mutaciones en la proteína ribosomal L49 (9, 51, 52).

Otros mecanismos

Otros mecanismos mucho más infrecuentes de modificación de la diana consisten en la mutación de los genes que codifican las proteínas ribosomales L4 y L22 (53), o en mutaciones en las posiciones A2059, A2058, C2611 u otras del dominio V de la subunidad 23S del RNAr. Estas últimas se han identificado en cepas clínicas de *S. pneumoniae* con resistencia a los macrólidos y las estreptograminas, pero sensibles o con resistencia de bajo grado a las lincosaminas (29). En las cepas obtenidas por selección *in vitro* tras la exposición a azitromicina, la presencia de la mutación en el residuo C2611, de forma excepcional, se ha asociado a un aumento de la CMI de telitromicina de diez a cien veces respecto de la cepa progenitora (53).

Recientemente se han publicado (54) los resultados del estudio PROTEKT sobre los mecanismos de resistencia de *S. pneumoniae* a los macrólidos en aislamientos clínicos. Tan sólo se identificaron 16 cepas de 1043 aislamientos (1,5%) con resistencia a los macrólidos no mediada por metilación o bomba de flujo. Se identificaron mutaciones en A2059, A2058 y C2611, asociadas o no a mutaciones en los genes de las proteínas ribosomales L22 y L4. La más frecuente fue la sustitución A2059G en uno a cuatro de los alelos. Tan sólo una cepa aislada en Estados Unidos presentó la mutación C2611G y mantuvo la sensibilidad a la telitromicina. Todas las cepas descritas presentaron un rango de CMI de telitromicina entre 0,015 y 0,25 mg/l, independientemente del número de alelos afectados y de la asociación o no a mutaciones en las proteínas ribosomales.

El área estructural alrededor de A2058 y A2059 es esencial para la síntesis proteica y para la extrusión del péptido naciente a través del canal ribosomal. Las mutaciones en esta zona altamente conservada deberían, en principio, acarrear un alto precio biológico. La telitromicina mantiene su actividad incluso frente a cepas con la mutación A2058 en los cuatro alelos, aunque en este último caso tiene menor actividad (CMI 0,25 mg/l). Aunque un 1,5% es un porcentaje muy bajo, representa un aumento respecto a estudios previos (55). Quizás la adquisición de resistencia por mutación sea un hecho relativamente reciente debido al aumento de la presión selectiva de los nuevos macrólidos en estos últimos años, pues en un amplio estudio europeo realizado de 1997 a 1999, y que incluía 1191 cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la eritromicina, no se encontró cepa alguna con mutaciones en el ribosoma (55).

Existen pocos datos sobre los mecanismos específicos de resistencia a la telitromicina. Hasta la fecha sólo hemos podido encontrar cuatro cepas de *S. pneumoniae* y *S. pyogenes* obtenidas de muestras clínicas con elevada resistencia a los cetólidos. En estos aislamientos se encontraron varias versiones de *ermB*, una de ellas en combinación con

una mutación en L4 (56), lo que sugiere que la resistencia a la telitromicina puede depender del grado de metilación o de mecanismos todavía no descritos (57). Una mutación en la horquilla 35 del dominio II de la subunidad 23S del RNAr podría cambiar la conformación del dominio, entorpeciendo la interacción del asa con la telitromicina (58). Así mismo, las interacciones de los cetólidos con otras partes del ribosoma parecen ser más importantes para explicar su actividad, pues las mutaciones en L4 y en 23S del RNAr en el dominio II proporcionan un alto grado de resistencia a los cetólidos (29). Por lo tanto, a pesar de compartir con los macrólidos un mecanismo de acción similar, existen importantes diferencias en la naturaleza de la unión y en la intensidad de ésta, unas diez veces superior para los cetólidos (59), así como en la capacidad de inducir cepas resistentes, que justifican la ausencia de resistencias cruzadas entre ambas familias.

En *S. pneumoniae*, los determinantes de resistencia se encuentran con mayor frecuencia en los transposones que en los plásmidos. La resistencia a la tetraciclina está frecuentemente asociada a resistencia a la eritromicina. En España, más del 80% de los neumococos resistentes a la tetraciclina también lo son a la eritromicina. Esta asociación refleja la presencia de transposones Tn1545, que se cree resultan de la inserción de determinantes de resistencia tales como *ermB* en el seno de transposones más primitivos que llevan el gen *tetM* y la integrasa *int-Tn*, tipificados por Tn 916 (60). Aunque tradicionalmente las cepas de neumococo resistentes a los macrólidos de fenotipo M (gen *mef*) no se asocian con resistencia a las tetraciclinas, se ha referido la presencia de cepas con fenotipo M que contienen *mefA* o *mefE*, *tetM* e *int-Tn*, en España y otros países (61-63).

Finalmente, el hecho de que en la mayoría de los estudios estas cepas resistentes no estén relacionadas genéticamente sugiere que la diseminación de la resistencia se debe a la transferencia horizontal de transposones o determinantes de resistencia y no a la diseminación clonal (60).

FARMACOCINÉTICA

La absorción intestinal de la telitromicina no se altera con la comida y se logra una biodisponibilidad del 57% tras su administración por vía oral. A continuación sufre un metabolismo de primer paso hepático del 33%. Por su carácter dibásico tiende a comportarse como otros macrólidos y consigue concentraciones tisulares superiores a las séricas. Debido a su carácter lipofílico y a la existencia de transporte activo dependiente del calcio, difunde a través de las membranas. Posteriormente pasa a la saliva, al líquido que cubre el epitelio respiratorio, los macrófagos alveolares, la

mucosa bronquial, el tejido amigdalario (62) y la leche materna, alcanzando concentraciones hasta un 50% superiores a las séricas, que sobrepasan la CMI_{90} para la mayoría de los patógenos respiratorios (63, 64). No difunde a los tejidos fetales. Se metaboliza por la vía del citocromo P450 y se elimina por vía biliar, siendo la depuración renal inferior al 10%. No es necesario ajustar las dosis en pacientes de edad avanzada ni en caso de insuficiencia renal o hepática. En la Tabla 2 se muestran los principales parámetros farmacocinéticos. La farmacocinética de la telitromicina en los niños menores de 12 años está en estudio.

La dosis de 800 mg se determinó en un estudio aleatorizado que comparó dosis de 400, 800 y 1600 mg en voluntarios sanos (65).

In vitro, la telitromicina es un inhibidor competitivo de CYP3A4 y de CYP2D6, por lo que presenta diversas interacciones farmacológicas. En la Tabla 3 se muestran las principales interacciones farmacológicas. Es necesario monitorizar las concentraciones de ciclosporina, tacrolímus y sirolímus durante la terapia conjunta con telitromicina.

FARMACODINAMIA

Para la telitromicina, como sucede con las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos, los mejores parámetros far-

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos de la telitromicina.

| | |
|---------------------------------|-----------------|
| Dosis y vía | 800 mg, oral |
| Biodisponibilidad | 57% |
| Hemivida | 9 horas |
| Fijación proteica | 70% |
| Pico sérico-concentración libre | 2 mg/l-0,6 mg/l |

Tabla 3. Interacciones de la telitromicina con otros fármacos (84).

Aumenta las concentraciones de telitromicina: ketokonazol

Aumentan o disminuyen sus concentraciones a causa de la telitromicina:

| <i>Aumentan</i> | <i>Disminuyen</i> |
|-----------------|-------------------|
| Cisaprida | Sotalol |
| Sinvastatina | |
| Midazolam | |
| Teofilina | |
| Digoxina | |
| Levonorgestrel | |

macodinámicos predictores de eficacia en los distintos estudios, tanto en el modelo animal como en ensayos clínicos, han sido la concentración pico dividida por la CMI y el área bajo la curva (ABC) dividida por la CMI (66). En un estudio reciente se demostró que una relación $C_{\text{máx}}/CMI > 0,19$ de telitromicina era predictora de buena respuesta clínica (67). Esto la distingue de la eritromicina, cuya eficacia depende del tiempo durante el cual la concentración plasmática del fármaco se mantiene por encima de la CMI. Sin embargo, con azitromicina el mejor parámetro predictor de eficacia está también ligado a la relación ABC/CMI, aunque principalmente por el efecto postantibiótico más que por la capacidad bactericida dependiente de la propia concentración de telitromicina. La comparación del cociente ABC/CMI de telitromicina respecto a azitromicina frente a *S. pneumoniae* y *H. influenzae* muestra valores de 208 horas *versus* 19,9 horas y de 10,4 horas *versus* 2,1 h, respectivamente, siendo claramente más favorable en el caso de la telitromicina.

EFECTO POSTANTIBIÓTICO

La telitromicina tiene un efecto postantibiótico reconocido, dependiente de la concentración y del microorganismo, tal y como sucede con otros macrólidos.

En un estudio reciente se analizaron cuatro colonias de *S. pneumoniae*, tres de *S. pyogenes* y tres de *S. aureus*. Las CMI de telitromicina fueron de 0,008-0,015 mg/l, 0,015-4,0 mg/l y 0,03 mg/l, respectivamente. El efecto postantibiótico se determinó tras exponer las colonias a diez veces el valor de la CMI durante una hora. El rango de tiempos fue de 0,3 a 3,8 horas y tendió a ser más corto para *S. pyogenes* (0,4 a 2,7 horas) y *S. aureus* (0,3 a 2,4 horas) en comparación con *S. pneumoniae* (1,5 a 3,8 horas) (68). Se han descrito resultados similares con *H. influenzae* y *M. catarrhalis* (69, 70).

ENSAYOS CLÍNICOS

En un metaanálisis que incluyó once estudios de fase III realizados en Estados Unidos y uno de fase II en Japón, con un total de 3935 pacientes con tres indicaciones (neumonía adquirida en la comunidad, exacerbación de bronquitis crónica y sinusitis aguda), se observó una curación clínica global del 92,8%, que fue del 91,7% en el caso de *S. pneumoniae* con sensibilidad reducida a la penicilina y del 86% para los neumococos resistentes a la eritromicina. La curación clínica y la erradicación microbiológica fueron del 100% en

los pacientes infectados con cepas resistentes a la eritromicina con CMI >512 mg/l (71).

Neumonía adquirida en la comunidad

A pesar de las técnicas diagnósticas disponibles, menos del 50% de las neumonías adquiridas en la comunidad tienen un diagnóstico etiológico, por lo que en la mayoría de los casos el tratamiento inicial es empírico. Existen tres estudios abiertos, con un total de 870 enfermos, y cuatro con distribución aleatoria ($n = 2684$) y doble ciego, que comparan la telitromicina con la amoxicilina a dosis de 1 g cada 8 horas (72), amoxicilina-ácido clavulánico 875/125 mg dos veces al día (73), claritromicina 500 mg dos veces al día (74) y trovafloxacin 200 mg al día (75). En todos los estudios se ha observado una curación clínica superior al 90%, equiparable a la obtenida con los fármacos comparados. La telitromicina fue activa frente a *S. pneumoniae*, incluso en cepas resistentes a la penicilina o los macrólidos (88,9% de curación clínica y erradicación microbiológica en este último subgrupo), en neumonías adquiridas en la comunidad neumocócicas bacteriémicas (76) y frente a patógenos atípicos. Cinco pacientes con infección por *H. influenzae* con CMI de 8 mg/l consiguieron la curación clínica y la erradicación microbiológica. Únicamente se encontró una tasa de curación inferior al 80% en la neumonía adquirida en la comunidad producida por *S. aureus* (curación en 15 de 19 casos). Es de especial interés destacar que las tasas de curación fueron especialmente favorables en los pacientes mayores de 65 años, en la neumonía adquirida en la comunidad con bacteriemia neumocócica y en los enfermos en categorías de riesgo del Índice Pronóstico de Severidad (IPS) superiores a III, aunque cabe tener en cuenta que el número de enfermos en este último caso era muy reducido.

Exacerbaciones de bronquitis crónica

Se evaluaron 325 enfermos con clínica de exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica documentada, con VEM <70%, en un estudio aleatorizado y doble ciego que comparaba telitromicina (800 mg al día por vía oral durante cinco días) con amoxicilina-ácido clavulánico (500/125 mg tres veces al día durante diez días) (77). Se obtuvieron tasas similares de curación y erradicación microbiológica incluso en los grupos de mayor edad, mayor obstrucción y mayor gravedad de los síntomas. La telitromicina fue mejor tolerada que la amoxicilina-ácido clavulánico. Existe otro estudio (78) con resultados similares que com-

para telitromicina durante cinco días con cefuroxima axetilo durante diez días.

Sinusitis aguda

La comparación de telitromicina y amoxicilina-ácido clavulánico (875/125 mg dos veces al día) durante 7 a 10 días en un estudio de infección respiratoria que incluía pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, exacerbación de bronquitis crónica y sinusitis aguda (con un total de 12.159 pacientes tratados con telitromicina) demostró una efectividad y un perfil de seguridad similar entre ambos fármacos (73). Se ha comparado también la eficacia y tolerabilidad de la telitromicina, 800 mg al día durante 5 o 10 días, en un total de 341 enfermos, y con ambos regímenes se han encontrado resultados similares en cuanto a curación clínica y erradicación microbiológica (79). Parece, pues, que por eficacia y tolerabilidad un tratamiento de 5 días con telitromicina sería una alternativa válida al tradicional de 10 a 14 días.

Faringoamigdalitis

El tratamiento tradicional de la faringoamigdalitis piógena consiste en diez días de fenoximetilpenicilina, administrada tres veces al día, con el objetivo de conseguir la curación clínica y la erradicación microbiológica, así como la prevención de la fiebre reumática. Hasta ahora los macrólidos se han considerado una alternativa en los pacientes alérgicos o en los fracasos terapéuticos con penicilina; no obstante, recientemente han aumentado las descripciones de *S. pyogenes* resistentes a los macrólidos (80). Cabe destacar que el principal mecanismo de resistencia en nuestro medio es la presencia de una bomba de flujo codificada por el gen *mefA*, por lo que los macrólidos de 16 átomos mantienen su actividad. Las pautas más cortas de tratamiento con penicilina han sido insuficientes (81). La telitromicina ofrece simultáneamente actividad frente a cepas resistentes a los macrólidos y una pauta corta de tratamiento.

Existen dos estudios comparativos entre cinco días de telitromicina (82) y diez días de claritromicina o fenoximetilpenicilina (83). En ambos casos se demuestra una eficacia similar (clínica y de erradicación microbiológica), incluso frente a cepas resistentes a la eritromicina (curación clínica en nueve de once casos resistentes a la eritromicina, erradicación microbiológica en el 33,3% a los 16 a 20 días). La tolerabilidad de la telitromicina fue ligeramente inferior a la de claritromicina y similar a la de la fenoximetilpeni-

lina, motivando la suspensión del tratamiento con el cetóolido en un 6% de los casos.

SEGURIDAD

La mayoría de los efectos adversos relacionados con la telitromicina son leves y, según los estudios (69-75, 79, 80), algo más frecuentes que los vinculados con otros macrólidos como la claritromicina. Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos). En menos del 6% de los casos es necesario retirar el fármaco por intolerancia. Aproximadamente el 1,5% de los pacientes presentan efectos adversos graves (reacción alérgica grave, alteración asintomática del perfil hepático) (76) (Tabla 4).

Aunque de forma muy infrecuente, puede producirse un alargamiento del intervalo QT y es necesario un número mayor de estudios para esclarecer esta alteración. En ensayos clínicos (84), el efecto sobre el QT fue pequeño, con un incremento medio de aproximadamente 1 ms. En comparación con otros macrólidos, se produjo un alargamiento superior a 30 ms en el 7,6% de los tratados con telitromicina frente al 7% de los tratados con claritromicina. En ningún caso se produjo un alargamiento superior a 60 ms. No se ha comunicado ningún caso de *torsade de pointes* ni otras arritmias ventriculares graves o síncope relacionados.

La telitromicina debe usarse con precaución en los pacientes con disminución de la depuración plasmática, como ancianos o enfermos con alteración del metabolismo hepático. Está contraindicado su uso en pacientes con síndrome de alargamiento del intervalo QT congénito, con historia familiar del síndrome o con alargamiento adquirido del QT.

Tabla 4. Efectos adversos relacionados con telitromicina (69-75, 79, 80).

| | |
|--|------------|
| Diarrea | 3%-19,9% |
| Náuseas | 2,7%-11,7% |
| Vómitos | 0,6%-5,2% |
| Trombocitosis | 5,5% |
| Cefalea | 4% |
| Mareo | 2-6% |
| Dispepsia | 2% |
| Erupción cutánea | 0,5%-2% |
| Candidiasis vaginal | 0,7-2% |
| Alteraciones de enzimas hepáticas | 0,5%-11% |
| Alteraciones de la acomodación | 0,7% |
| Alteraciones del intervalo QT sintomáticas | 0% |
| Reacción alérgica grave | 0,4% |
| Suspensión del tratamiento por intolerancia: | 4%-5,7% |
| Muerte | 0% |

Se han descrito alteraciones en la acomodación que ocurren raramente (0,7% de los enfermos, 14 de 2045 enfermos incluidos en un ensayo clínico). Esta alteración aparece a las dos horas de recibir la dosis, es moderada, reversible y sin anomalías en la exploración oftalmológica (84).

Se han notificado (85) varios casos aislados de exacerbación de miastenia grave, que incluyen cuadros de agudización de la debilidad muscular e insuficiencia respiratoria aguda, de rápida instauración, en un caso con desenlace mortal. Se desconoce el mecanismo.

FARMACOECONOMÍA

Existen escasos estudios sobre coste-efectividad y la mayoría comparan claritromicina con telitromicina en la neumonía adquirida en la comunidad. En las exacerbaciones de la bronquitis crónica hemos encontrado dos estudios, uno comparativo con claritromicina (86) y el otro con amoxicilina-ácido clavulánico.

En un trabajo presentado en el *13th Annual European Congress of Clinical and Microbiology and Infectious Diseases* se resumen los resultados obtenidos al comparar la eficacia clínica y la relación entre coste y efectividad de la telitromicina respecto a la claritromicina en dos estudios multicéntricos independientes, aleatorizados y doble ciego, en adultos con neumonía adquirida en la comunidad tratados de forma ambulatoria (87). En el primer estudio, con 448 enfermos, se comparó 800 mg/día de telitromicina con 500 mg/12 h de claritromicina, ambas durante 10 días. En el segundo se comparó telitromicina durante 5 o 7 días con claritromicina durante 10 días, con la misma dosificación que en el estudio previo, en 575 enfermos. En ambos casos, y para la duración tanto de 5 o 7 como de 10 días, la telitromicina fue igualmente eficaz, sin diferencias en cuanto a hospitalizaciones durante el tratamiento ambulatorio entre los dos grupos, consiguiendo una media de ahorro por paciente de 284 dólares para el grupo de diez días, 185 dólares para el de cinco y 419 dólares en el de siete, gracias al menor número de días de ingreso hospitalario y a la reducción en el uso de otros antimicrobianos.

Otra publicación (88) utiliza los datos generados por un estudio aleatorizado y doble ciego comparativo entre telitromicina (800 mg/día) y claritromicina (500 mg/12 h), ambas durante diez días. A partir de este estudio de eficacia se elaboró un árbol de decisiones, determinando las probabilidades de los sucesos y estimando los cambios. De forma retrospectiva se estimaron los costes por caso (basados en euros del año 2000), contemplando los costes directos (adquisición del fármaco, cambio de antibiótico debido a fracaso terapéutico, ingresos hospitalarios por ineficacia

o reacciones adversas de los medicamentos, tratamiento de las reacciones adversas, consultas habituales y extraordinarias en atención primaria, y pruebas diagnósticas), así como los indirectos derivados de las jornadas laborales perdidas. El coste en el supuesto de curación con ambos fármacos era inferior para la claritromicina, pero en caso de producirse fracaso o recidiva, la tasa de ingresos en el grupo de claritromicina por ineficacia era superior a la de telitromicina. Por ello, a pesar de presentar un precio de adquisición menor (42,45€ para claritromicina y 70,20€ para telitromicina en un tratamiento de diez días), el uso de telitromicina supone un ahorro medio de 45,45€ en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad.

En un estudio (89) realizado en exacerbaciones de bronquitis crónica se comparó, en 325 pacientes, telitromicina a dosis de 800 mg/día durante cinco días con amoxicilina-ácido clavulánico a dosis de 500/125 mg/8 h durante diez días. Todos los pacientes presentaban enfermedad pulmonar obstructiva crónica documentada con un VEM <70%. Las tasas de curación tanto por intención de tratar como por erradicación bacteriológica fueron superponibles. Un 2,5% de los enfermos del grupo de telitromicina frente a un 4,4% del de amoxicilina-ácido clavulánico requirieron hospitalización, con una estancia media superior en este último grupo. Estas diferencias fueron menores en los pacientes con más de 65 años de edad.

Correspondencia: Javier Garau, Departamento de Medicina, Hospital Mutua de Terrassa, Plaza Dr. Robert nº 5, 08221 Terrassa. Fax: 93 736 50 37. E-mail: medinfec@mutuaterrassa.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Garibaldi, R.A. *Epidemiology of community-acquired respiratory tract infections in adults: Incidence, etiology and impact.* Am J Med 1985; 78 (Suppl. 6B): 32-37.
2. *1997 Medicare and Medicaid statistical supplement.* Health Care Financ Rev 1997; 18 (Suppl.): 73.
3. Gil, A., San-Martín, M., Carrasco, P., González, A. *Epidemiology of pneumonia hospitalizations in Spain, 1995-1998.* J Infect 2002; 44: 84-87.
4. Sobradillo, V., Miravittles, M., Gabriel, R., Jiménez-Ruiz, C.A., Villasanté, C., Masa, J.F. *Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBEREPOC multicentre epidemiological study.* Chest 2000; 118: 981-989.
5. Ball, P. *Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations.* Chest 1995; 108 (Suppl. 2): 43S-52S.
6. Gwaltney, J.M. *Pharyngitis.* En: Mandell, G.L., Douglas, R.G., Bennett, J.E. (Eds.). *Principles and practice of infectious disease*, 2nd ed. Churchill Livingstone, New York 1990; 493-498.
7. Doern, G.V., Heilmann, K.P., Huynh, H.K. y cols. *Antimicrobial resistance among clinical isolates of Streptococcus pneumoniae in the*

- United States during 1999-2000, including a comparison of resistance rates since 1994-1995. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1721-1729.
8. Felmingham, D., Reinert, R., Hirakata, R., Rodloff, A. *Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of Streptococcus pneumoniae from the PROTEKT surveillance study, and comparative in vitro activity of the ketolide telithromycin.* *J Antimicrob Chemother* 2002; 50 (Suppl. S1): S25-S37.
 9. Appelbasum, P.C. *Resistance among Streptococcus pneumoniae: Implications for drug selection.* *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1613-1620.
 10. Schito, A.M., Schito, G.C., Debbia, E. y cols. *Antibacterial resistance in Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae from Italy and Spain: Data from the PROTEKT surveillance study, 1999-2000.* *J Chemother* 2003; 15: 226-234.
 11. Liñares, J., de la Campa, A. G., Pallarés, R. *Fluoroquinolone resistance in Streptococcus pneumoniae.* *N Engl J Med* 1999; 341: 1546-1548.
 12. Fogarty, C., Goldschmidt, R., Bush, K. *Bacteremic pneumonia due to multidrug-resistant pneumococci in 3 patients treated unsuccessfully with azithromycin and successfully with levofloxacin.* *Clin Infect Dis* 2000; 31: 613-615.
 13. Anderson, K.B., Tan, J.S., File, T.M. Jr., DiPersio, J.R., Willey, B.M., Low, D.E. *Emergence of levofloxacin-resistant pneumococci in immunocompromised adults after therapy for community-acquired pneumonia.* *Clin Infect Dis* 2003; 37: 376-381.
 14. Davidson, R., Cavalcanti, R., Bruton, J.L. y cols. *Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia.* *N Engl J Med* 2002; 346: 747-750.
 15. Kelley, M.A., Weber, D.J., Gilligan, P. y cols. *Breakthrough pneumococcal bacteremia in patients being treated with azithromycin and clarithromycin.* *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1008-1011.
 16. 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.
 17. Stigl, S., Roblin, P.M., Reznik, T., Hammerschlag, M.R. *In vitro activity of ABT 773, a new ketolide antibiotic, against Chlamydia pneumoniae.* *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1112-1113.
 18. Yamaguchi, T., Hirakata, Y., Izumikawa, K. y cols. *In vitro activity of telithromycin (HMR3647), a new ketolide, against clinical isolates of Mycoplasma pneumoniae in Japan.* *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1381-1382.
 19. Eldentein, P.H., Eldenstein, M.A. *In vitro activity of the ketolide HMR 3647 (RU 6647) for Legionella spp., its pharmacokinetics in guinea pigs, and use of the drug to treat guinea pigs with Legionella pneumophila pneumoniae.* *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 90-95.
 20. Pankuch, G.A., Hoellman, D.B., Lin, G., Bajaksouzian, S., Jacobs, M.R., Appelbaum, P.C. *Activity of HMR 3647 compared to those of five agents against Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis by MIC determination and time-kill assay.* *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 3032-3034.
 21. Davies, T.A., Dewasse, B.E., Jacobs, M.R., Appelbaum, P.C. *In vitro development of resistance to telithromycin (HR 3647), four macrolides, clindamycin and pristinamycin in Streptococcus pneumoniae.* *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 414-417.
 22. Chu, D.T. *Recent progress in novel macrolides, quinolones, and 2-pyridones to overcome bacterial resistance.* *Med Res Rev* 1999; 19: 497-520.
 23. Bryskier, A., Agouridas, C., Chantot, J. *Ketolide: Novel antibacterial agent designed to overcome erythromycin A resistance.* En: Zinner, S.H., Young, L.S., Acar, J.F. y cols. (Eds.). *New considerations for macrolides, azalides, streptogramins and ketolides.* Marcel-Dekker, New York 2000; 79-102.
 24. Champney, W.S. *Bacterial ribosomal subunit synthesis: A novel antibiotic target.* *Current Drug Targets Infect Disord* 2001; 1: 19-36.
 25. Buxbaum, A., Forsthuber, S., Graninger, W., Georgopoulos, A. *Comparative activity of telithromycin against typical community-acquired respiratory pathogens.* *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 371-374.
 26. Bryskier, A., Denis, A. *Ketolides: Novel antibacterial agents designed to overcome resistance to erythromycin A within gram-positive cocci.* En: Schönfel, W., Kirst, H.A. (Eds.). *Macrolide antibiotics.* Birkhäuser Verlag, Switzerland 2000; 99-140.
 27. Bearden, D.T., Neuhauser, M.N., Garey, K.W. *Telithromycin: An oral ketolide for respiratory infections.* *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1204-1222.
 28. Morosini, M.I., Cantón, R., Loza, E., del Campo, R., Almaraz, F., Baquero, F. *Streptococcus pyogenes isolates with characterized macrolide resistance mechanisms in Spain: In vitro activities of telithromycin and cethromycin.* *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 50-55. Epub 2003.
 29. Pihlajamäki, M., Kataja, J., Seppälä, H., Elliot, J. y cols. *Ribosomal mutations in Streptococcus pneumoniae clinical isolates.* *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 654-658.
 30. Hoellmann, D.B., Lin, G., Jacobs, M.R., Appelbaum, P.C. *Activity of HMR3647 compared to those of six compounds against 235 strains of Enterococcus faecalis.* *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 166-168.
 31. 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. 1): 49-59.
 32. Ackermann, G., Schaumann, R., Pless, B., Claros, M.C., Rodloff, A.C. *In vitro activity of telithromycin and seven other antimicrobial agents against anaerobic bacteria.* *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 115-119.
 33. Gustafsson, I., Hjelm, E., Cars, O. *In vitro pharmacodynamics of the new ketolides HMR 3004 and HMR 3647 (telithromycin) against Chlamydia pneumoniae.* *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1846-1849.
 34. Bebear, C.M., Renaudin, H., Bryskier, A., Bebear, C. *Comparative activities of telithromycin, levofloxacin, and other antimicrobial agents against human mycoplasmas.* *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1980-1982.
 35. Doern, G.V., Pfaller, M.A., Kugler, K., Freeman, J., Jones, R.N. *Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of Streptococcus pneumoniae in North America: 1997 results from the SENTRY antimicrobial surveillance program.* *Clin Infect Dis* 1998; 27: 764-770.
 36. Thornsberry, C., Ogilvie, P., Kahn, J., Mauriz, Y., and the Laboratory Investigator Group. *Surveillance of antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis in the United States in 1996-1997 respiratory season.* *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 29: 249-257.
 37. Chen, D.K., McGeer, A., de Azavedo, J.C., Low, D. E. *Decreased susceptibility of Streptococcus pneumoniae to fluoroquinolones in Canada.* *Canadian Bacterial Surveillance Network.* *N Engl J Med* 1999; 341: 233-239.
 38. Appelbaum, P.C., Hoellman, D.B., Drukalska, L., Jacobs, M.R., Kolman, J. *Antipneumococcal activity of telithromycin against 584 pneumococci from ten central and eastern european countries.* 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada 2000; 178.

39. Morrissey, I., Farrell, D.J., Bakker, S., Buckridge, S., Felmingham, D. *Molecular characterization and antimicrobial susceptibility of fluoroquinolone-resistant or -susceptible Streptococcus pneumoniae from Hong Kong*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1433-1435.
40. Moronosi, M.I., Cantón, R., Loza, E. y cols. *Distribution of erythromycin resistance determinants in spanish Streptococcus pneumoniae isolates and comparative activity of telithromycin*. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada 2000; 179.
41. Zhong, P., Cao, Z., Zhammond, R. y cols. *Induction or ribosomal methylation in MLS-resistant Streptococcus pneumoniae in macrolides and ketolides*. Microb Drug Resist 1999; 5: 183-188.
42. Bonnefoy, A., Girard, A., Agouridas, C., Chantot, J.F. *Ketolides lack inducibility properties of MLS resistance phenotype*. J Antimicrob Chemother 1997; 40: 85-90.
43. Clarebout, G., Huet, C., Leclercq, R. *A convenient fluorescence assay to study the capacity of macrolides and related antimicrobials to induce resistance by ribosomal methylation*. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada 2000; 117.
44. Ackermann, G., Rodloff, A.C. *Drugs of the 21st century: Telithromycin (HMR 3647), the first ketolide*. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 497-511.
45. Giovanetti, E., Montanari, M.P., Marchetti, F., Varaldo P.E. *In vitro activity of ketolide telithromycin and HMR 3004 against italian isolates of Streptococcus pyogenes and Streptococcus pneumoniae with different erythromycin susceptibility*. J Antimicrob Chemother 2000; 46: 905-908.
46. Schulin, T., Wennersten, C., B., Moellering, R.C. Jr., Eliopoulos, G.M. *In vitro activity of the new ketolide antibiotic HMR 3647 against gram positive bacteria*. J Antimicrob Chemother 1998; 42: 297-301.
47. Jalava, J., Kataja, J., Seppala, H., Huovinen, P. *In vitro activities of the novel ketolide telithromycin against erythromycin-resistant Streptococcus species*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 789-793.
48. Seppala, H., Shurnik, M., Soini, H., Roberts, C., Huovinen, P. *A novel erythromycin resistance methylase gene (ermTR) in Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 257-262.
49. Roberts, M.C., Sutcliffe, J., Courvalin, P., Jensen, L.B., Rood, J., Seppala, H. *Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamine-streptogramin B resistant determinants*. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 2823-2830.
50. Syrogianopoulos, G.A., Grivea, I.N., Ednie, L.M. y cols. *Antimicrobial susceptibility and macrolide resistance inducibility of Streptococcus pneumoniae carrying erm(A), erm(B) or mef(A)*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 2699-2702.
51. Barry, A.L., Fuchs, P.C., Brown, S.D. *In vitro activities of ketolide HMR 3647 against recent gram positive clinical isolates and Haemophilus influenzae*. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 2138-2140.
52. Barry, A.L., Fuchs, P.C., Brown, S.D. *Antipneumococcal activities of a ketolide HMR 3647, a streptogramin (quinupristin-dalfopristin), a macrolide (erythromycin) and a lincosamide (clindamycin)*. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 945-946.
53. Taidt-Kamradt, A.G., Davies, T., Cronan, N., Jacobs, M.R., Appelbaum, P.C., Sutcliffe, J. *Mutations in 23S rRNA and ribosomal protein L4 account for resistance in pneumococcal strains selected in vitro by macrolide passage*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 2118-2125.
54. Farrell, D.J., Douthwaite, S., Morrissy, I. y cols. *Macrolide resistance by ribosomal mutation in clinical isolates of Streptococcus pneumoniae from PROTEKT 1999-2000 study*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1777-1783.
55. Schmitz, F.J., Perdikouli, M., Beeck, A.K., Verhoef, J., Fluit, A.C. *Molecular surveillance of macrolide, tetracycline and quinolone resistance mechanism in 1911 clinical european Streptococcus pneumoniae isolates*. Int J Antimicrob Agents 2001; 18: 433-436.
56. Taidt-Kamradt, A.G., Reinert, R.R., Al-lahman, A., Low, D.E., Sutcliffe, J.A. *High level ketolide resistant Streptococci*. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, USA 2001; 101.
57. Leclercq, R. *Will resistance to ketolides develop in Streptococcus pneumoniae?* J Infect 2002; 44 (Suppl. A): S11-S16.
58. Xiong, L., Shah, S., Mauvais, P., Mankin, A.S. *A ketolide resistance mutation in domain II of 23S rRNA reveals the proximity of hairpin 35 to the peptidyl transferase center*. Molec Microb 1999; 31: 633-639.
59. Hansen, L.H., Mauvais, P., Douth, W. *The macrolide-ketolide antibiotic binding site is formed by structures in domains II and V of 23S ribosomal RNA*. Molec Microb 1999; 31: 623-631.
60. Montanari, M.P., Cochetti, E., Mingoia, M., Varaldo, P.E. *Phenotype and molecular characterization of tetracycline- and erythromycin-resistant strains of Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 2236-2241.
61. Seral, C., Castillo, F.J., Rubio-Calvo, M.C., Fenoll, A., García, C., Gómez-Lus, R. *Distribution of resistance genes tet(M), aph3'-III, catpC194 and the integrase gene of tn1545 in clinical Streptococcus pneumoniae harbouring erm(B) and mef(A) genes in Spain*. J Antimicrob Chemother 2001; 47: 863-866.
62. Gehanno, P., Sultan, E., Passot, V. y cols. *Telithromycin (HMR 3647) achieves high and sustained concentrations in tonsils of patients undergoing tonsillectomy*. Int J Antimicrob Agents 2003; 21: 441-445.
63. Khair, O.A., Andrews, J.M., Honeybourne, D., Jevons, G., Vacheron, F., Wise, R. *Lung concentrations of telithromycin after oral dosing*. J Antimicrob Chemother 2001; 47: 837-840.
64. Muller-Serieys, C., Soler, P., Cantalloube, C. y cols. *Bronchopulmonary disposition of the ketolide telithromycin (HMR 3647)*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3104-3108.
65. Namour, F., Wessels, D., Pascual, M., Reynolds, D., Sultan, E., Lenfant, B. *Pharmacokinetics of the new ketolide telithromycin (HMR 3657) administered in ascending single and multiple doses*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 170-175.
66. Drusano, G. *Pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations in antimicrobial selection: Focus on telithromycin*. Clin Microbiol Infect 2001; 7: S24-S29.
67. Drusano, G., Preston, S.L., Decosta, P., Rangaraju, M., Leroy, B. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new ketolide telithromycin (HMR 3657)*. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada 2000; 28-29.
68. Jacobs, M.R., Bajaksouzian, S., Appelbaum, P.C. *Telithromycin post-antibiotic and post-antibiotic sub-MIC effects for 10 gram-positive cocci*. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 809-812.
69. Boswell, F.J., Andrews, J.M., Wise, R. *Pharmacodynamic properties of HMR 3647, a novel ketolide on respiratory pathogens, Enterococci and Bacteroides fragilis demonstrated by studies of time-kill kinetics and postantibiotic effect*. J Antimicrob Chemother 1998; 41: 149-153.
70. Dubois, J., St-Pierre, C. *Post-antibiotic effect and bactericidal activity of HMR 3647 and other antimicrobial agents against respiratory pathogens*. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington DC, USA 1999; 257.
71. Fogarty, C.M., Kohno, 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.

72. Hagberg, L., Torres, A., van Resnburg, D., Leroy, B., Rangaraju, M., Ruth, E. *Efficacy and tolerability of once-daily telithromycin compared with high dose amoxicillin for treatment of community acquired pneumonia*. *Infection* 2002; 30: 378-386.
73. Iannini, P., Stager, W., Sharma, K. y cols. *A 24000 patient trial comparing telithromycin and amoxicillin-clavulanate in the treatment of community acquired respiratory tract infections in a usual care setting*. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, CA, USA 2002; LB-24.
74. Tellier, G., Hassman, J., Leroy, B., Sidarous, E., Youngblood, D. *Oral telithromycin 800 mg o.d. is well tolerated and as effective as an oral clarithromycin (500 mg b.i.d.) in community-acquired pneumonia (CAP) in adults*. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada 2000; 471.
75. Pullman, J., Champlin, J., Leroy, B., Sidarous, E., Backstrom, J. *Oral telithromycin 800 mg o.d. for 7-10 days is well tolerated and as effective as oral trovafloxacin 200 mg once daily for 7-10 days in community-acquired pneumonia (CAP) in adults*. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada 2000; 472.
76. Hagberg, L., Pullman, J., Rangaraju, M., Leroy, B. *Telithromycin is effective in the treatment of pneumococcal bacteremia associated with community acquired pneumonia*. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, USA 2001; 450.
77. Aubier, M., Aldons, P.M., Leak, A. y cols. *Telithromycin is as effective as amoxicillin/clavulanate in acute exacerbations of chronic bronchitis*. *Resp Med* 2002; 96: 862-871.
78. Zervos, M.J., Heyder, A.M., Leroy, B. *Oral telithromycin 80 mg once daily for 6 days versus cefuroxime axetil 500 mg twice daily for 10 days in adults with acute exacerbations of chronic bronchitis*. *J Int Med Res* 2003; 31: 157-169.
79. Roos, K., Brunswig-Pitschener, C., Kostrica, R. y cols. *Efficacy and tolerability of once-daily therapy with telithromycin for 5 or 10 days for the treatment of acute maxillary sinusitis*. *Chemotherapy* 2002; 48: 100-108.
80. Melo-Cristino, J., Fernandes, M.L. *Streptococcus pyogenes isolated in Portugal: Macrolide resistance phenotypes and correlation with T types*. *Portuguese Surveillance Group for the Study of Respiratory Pathogens*. *Microb Drug Resist* 1999; 5: 219-225.
81. Bisno, A.L., Gerber, M.A., Gwaltney, J.M. Jr., Kaplan, E.L., Schwartz, R.H. *Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: A practice guidelines*. *Infectious Diseases Society of America*. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 574-583.
82. Quinn, J., Ruoff G.E., Ziter, P.S. *Efficacy and tolerability of 5 day, once daily telithromycin compared with 10 day, twice daily clarithromycin for the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal tonsillitis/pharyngitis: A multicenter, randomized, double-blind parallel-group study*. *Clin Ther* 2003; 25: 422-443.
83. Norrby, S.R., Rabie, W.J., Bacart, P. y cols. *Efficacy of short-course therapy with the ketolide telithromycin compared with 10 days of penicillin V for the treatment of pharyngitis/tonsillitis*. *Scand J Infect Dis* 2002; 33: 883-890.
84. Aventis Pharma. Data on file. *Ketek™* (telithromycin). Briefing document for the FDA Anti-infective Drug Products Advisory Committee Meeting. Aventis Pharma, Bridgewater, New Jersey; Executive summary, 2001 March.
85. Telitromicina (*Ketek®*): Empeoramiento de miastenia gravis. Agencia Española del Medicamento. <http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/telitromicina.asp>
86. Mandell, L., Chang, J., Oster, G. y cols. *Comparison of healthcare utilization in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB) receiving telithromycin versus clarithromycin in a randomized, double blind, multicenter clinical trial*. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, USA 2003; L1595.
87. Chang, J.R., Davey, P.G., Stewart, J., Asche C. V., Nieman R.B. *Treatment with telithromycin is associated with lower overall healthcare costs than clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia: Results from two independent, randomised double-blind studies*. 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Glasgow 2003; 986.
88. Rubio-Terrés, C., Cots, J.M., Domínguez-Gil, A. y cols. *Análisis farmacoeconómico del tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad con telitromicina o claritromicina*. *Rev Esp Quimioterap* 2003; 16: 295-303.
89. Chang, J.R., Stewart, J., Cadilhac, M., Nieman, R.B. *Telithromycin results in fewer hospitalizations than amoxicillin-clavulanate in the outpatient treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis*. 8th Annual Meeting International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Alington, USA 2003; PIN2.
90. Felmingham, D., Farrell, D. J., Morrissey, I. *Antibacterial resistance among children with community-acquired respiratory tract infections. (PROTEKT 1999-2000)*. *J Infect* 2004; 48: 39-55.