

## Telitromicina: una nueva opción terapéutica de la infección respiratoria adquirida en la comunidad

M.J. Muñoz, J.R. Azanza, M. Escolar, A. Macaya, F.J. Gil

Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina  
Universidad de Navarra

Correspondencia:

Dra. M.J. Muñoz

Servicio de Farmacología Clínica

Avda. Pío XII, 36. 31008 Pamplona

Clínica Universitaria

### Introducción

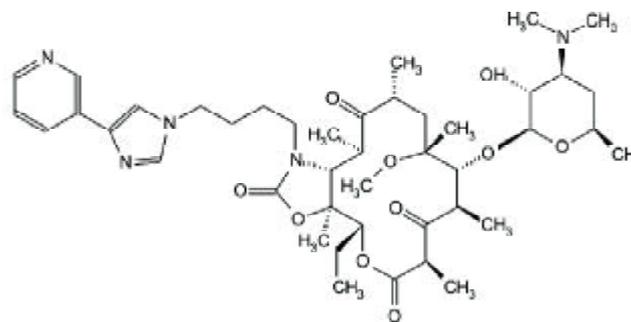
Uno de los factores que en la actualidad complica más el tratamiento de las infecciones respiratorias es el aumento progresivo de la prevalencia de microorganismos resistentes a los antibióticos utilizados de forma frecuente. Este fenómeno que es especialmente evidente en *Streptococcus pneumoniae*, origina fracasos terapéuticos con las correspondientes complicaciones clínicas. Además, muchas cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina también son resistentes a otros betalactámicos y a los macrólidos. Junto a ello, se constata asimismo un aumento epidémico de la neumonía extrahospitalaria causada por microorganismos atípicos, especialmente *Legionella pneumophila*, causante de neumonías graves.

Recientemente se ha comercializado un nuevo antibiótico, telitromicina, cuyo perfil le sitúa en un lugar predominante entre las posibles opciones de tratamiento de la infección respiratoria adquirida en la comunidad. Algunas de sus características son semejantes a las que presentan los antibióticos macrólidos pero no todas ellas, por ello merece la pena dedicarle un artículo dirigido a describir sus características más prácticas con la finalidad de que el médico prescriptor pueda disponer de la información necesaria para el uso racional de este nuevo antibiótico.

### Estructura química

La estructura de la telitromicina (Figura 1) presenta cierta similitud con la de los antibióticos macrólidos aunque existen diferencias de importancia que en definitiva inciden en ubicar a este fármaco en una nueva familia que recibe en nombre genérico de ketólidos. La telitromicina tiene en común con los macrólidos el anillo macrolactona de 14 átomos de carbono, pero presenta respecto a éstos, tres modificaciones estructurales de importancia: bloqueo del radical hidroxilo en C6, presencia de un grupo ceto en la posición 3 y la adición de un

Figura 1. Estructura molecular de la Telitromicina



carbamato N-sustituido por un radical alquil-arilo en la posición C11,12<sup>1</sup>.

### Mecanismo de acción

Telitromicina se une a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano en las posiciones A752 y A2058/2059 inhibiendo de este modo la síntesis proteica bacteriana y el ensamblaje de nuevos ribosomas<sup>2</sup>. La extensión carbamato en la posición 11 y 12 condiciona, sin embargo, que esta unión en los ribosomas, especialmente en la zona A752, resulte considerablemente distinta a la observada con los macrólidos tanto en la forma de producirse como en su potencia. Así, mientras la unión de la eritromicina A al dominio II del ribosoma bacteriano actúa promoviendo la modificación química de residuos clave en este dominio, la telitromicina los protege de forma consistente, con lo que, a diferencia de la eritromicina A, las posibilidades de telitromicina para inducir resistencia in vitro del tipo macrólido-lincosamida-estreptogramina (MLS) del grupo B son mucho menores. Asimismo, la afinidad de la telitromicina por los ribosomas bacterianos es diez veces superior a la observada en la eritromicina A y seis veces superior a la observada en la

claritromicina, aumentando hasta veinte veces más en los microorganismos que presentan mutaciones que confieran resistencias de tipo MLSB<sup>3</sup>.

**Farmacocinética**

**a. Absorción**

Telitromicina presenta una biodisponibilidad buena (57%) que no se ve alterada por la administración conjunta de alimentos<sup>4</sup>. Se absorbe rápidamente cuando se administra por vía oral, alcanzando la concentración plasmática máxima (Cmax) una hora después de la administración con independencia de la dosis administrada. El estado de equilibrio estacionario se alcanza entre 48 y 72 horas tras administrar una dosis diaria única.

Existe una ligera acumulación después de 7 días de administrar una dosis única diaria, con un área bajo la curva ABC<sub>0-24</sub> 1,37-1,49 más elevado. Esta circunstancia se explica por una ligera reducción del aclaramiento de origen no renal y un aumento de la semivida de eliminación (20-30%), mientras que el aclaramiento renal (CL<sub>R</sub>) no se modifica<sup>5</sup>.

La farmacocinética de telitromicina se desvía moderadamente de la linealidad tras las administración tanto de dosis únicas como de dosis múltiples. Cuando se dobla la dosis, el incremento del ABC se multiplica por tres mientras que la Cmax aumenta 1,36 veces<sup>5</sup> (Tabla 1).

En la Figura 2 se representan las concentraciones plasmáticas de telitromicina tras la administración de una dosis única y tras la administración de dosis múltiples.

**b. Distribución**

La telitromicina circula en plasma unida a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, en un 60-70%. Se

**Tabla 1.** Farmacocinética de múltiples dosis (800 mg) de telitromicina\*,\*\*

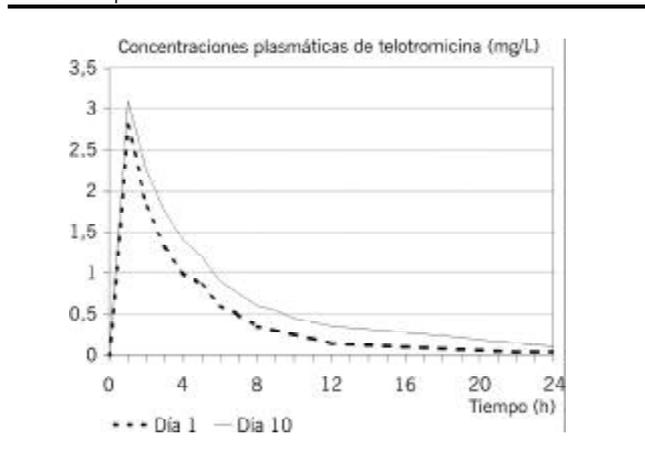
| Parámetro             | Valor medio  |
|-----------------------|--------------|
| C <sub>max</sub>      | 2,27 mg/l    |
| t <sub>max</sub>      | 1,0 h        |
| AUC <sub>(0-24)</sub> | 12,5 mg(h)/l |
| t <sub>1/2</sub>      | 9,81 h       |
| Cl <sub>R(0-24)</sub> | 12,5 l/h     |
| V <sub>d</sub>        | 2,9 l/kg     |
| f                     | 57%          |
| Unión a proteínas     | 60-70%       |
| M                     | Hepática-66% |

C<sub>max</sub>: concentración plasmática máxima; t<sub>max</sub>: tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima ; AUC: área bajo la curva; t<sub>1/2</sub>: semivida de eliminación; Cl<sub>R</sub>: aclaramiento renal; V<sub>d</sub>: Volumen de distribución; f: biodisponibilidad; M: porcentaje eliminado por metabolismo.

\*En adultos sanos de 18 a 45 años.

\*\*Modificada de: Yassin H.M. Dever L.L. Telithromycin: a new ketolide antimicrobial for treatment of respiratory tract infections. Exp. Opin. Invest. Drugs (2001) 10(2):353-367 (6).

**Figura 2.** Concentraciones plasmáticas de telitromicina tras la administración de una dosis única y tras la administración de dosis múltiples



concentra en los leucocitos, siendo su distribución muy amplia, alcanzando y manteniendo unas concentraciones elevadas en el líquido inflamatorio, tejido broncopulmonar y amígdalas<sup>7</sup>.

Este ketólido administrado a dosis de 600 u 800 mg una vez al día durante 5 días, produce concentraciones elevadas en tejido amigdalino<sup>8</sup>, en tejidos broncopulmonares y en fluido epitelial respiratorio<sup>9,10</sup>. En todos ellos las concentraciones son superiores a la CMI de la totalidad de patógenos respiratorios. al menos durante 24 horas. La concentración en tejido amigdalino fue tres veces superior a la concentración plasmática a las 3 horas de la administración y 13 veces mayor a las 24 horas.

Los ratios concentración tisular/concentración plasmática obtenidos a las 24 horas de administración se sitúan en rangos de 4,8-14,4 en fluido epitelial, 2,1-12,1 en mucosa bronquial y 37,2-2159,6 en macrófagos alveolares<sup>9, 10</sup>.

En 26 pacientes sometidos a cirugía de otorrinolaringología las concentraciones de telitromicina en membrana mucosa de oído medio y senos paranasales, respectivamente, fueron 2,4 y 4 veces superiores a la concentración alcanzada en plasma 3-6 horas después de la administración de 600 mg de telitromicina<sup>11</sup>.

La Cmax, la Cmin y el ABC de telitromicina en saliva fueron 1,2-1,5; 3-5 y 1,6-1,7 veces mayores respectivamente, que en plasma, en diez voluntarios sanos que recibieron 800 mg una vez al día durante 10 días<sup>12</sup>.

La Cmax de telitromicina en líquido intersticial subcutáneo inducido por cantaridina, en ocho voluntarios sanos, fue de 0,44 mg/l, 9 horas después de una dosis única de 600 mg. La relación del ABC<sub>0-24</sub> del líquido intersticial:plasma fue de 1,38<sup>13</sup>.

En leucocitos la concentración de telitromicina fue aproximadamente 100 veces mayor que la concentración en plasma, dos horas después de la administración de una dosis oral de 600 mg, indicando una penetración intracelular muy elevada<sup>14</sup>.

Un estudio in vitro demostró que este ketólido se concentra de una forma especial en el interior de los neutrófilos, alcanzado una concentración 300 veces mayor que la presente en otras células mononucleares de la sangre periférica y en células de estirpe hematopoyética o no. El fármaco se concentra fundamentalmente en los gránulos azurófilos sugiriendo con ello su

eficacia frente a bacterias intracelulares fagocitadas por estas células<sup>15</sup>.

### c. Eliminación

El 70% de la dosis de telitromicina administrada es metabolizada; el 33% en metabolismo presistémico (efecto de primer paso). En la eliminación intervienen las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) y especialmente la CYP3A4<sup>16</sup>.

El 93% de la dosis administrada se recoge en heces, 72 horas después de la administración del fármaco, aunque solamente 20% como fármaco original<sup>17</sup>.

El metabolito más importante es el RU-76363, un alcohol resultante de la hidrólisis de un radical arilo que presenta una actividad in vitro entre 4 y 16 veces menor que telitromicina. Al igual que telitromicina, este metabolito no sigue una farmacocinética lineal, al incrementarse entre 2,5 y 3,7 veces los valores del ABC cuando se multiplica por dos la dosis administrada. De igual forma, tras la administración de dosis múltiples, se observó a los 7 días cierta acumulación del metabolito, obteniéndose valores del ABC<sub>0-24</sub> 1,5 veces superiores a los obtenidos tras la administración de una dosis única. La disminución del aclaramiento total de telitromicina no puede atribuirse a una reducción en la velocidad de formación del metabolito ya que la farmacocinética de éste es proporcional a la del fármaco original, desviándose de la linealidad de forma similar que la observada para telitromicina<sup>5,18</sup>.

Durante las primeras 72 horas que siguen a la administración de 800 y 1600 mg de telitromicina se recupera en orina como fármaco original el 13 y el 19% del fármaco administrado, respectivamente, aunque el 96% se elimina por la vía renal, especialmente transformado en metabolitos, en las 24 horas siguientes a la administración<sup>5</sup>.

La curva de eliminación de telitromicina es bifásica. Presenta una primera fase de eliminación rápida,  $t_{1/2\alpha}$ , que alcanza un valor de 2,4-2,8 horas para dosis de 800 y 1600 mg respectivamente, y que corresponde a distribución del fármaco en el organismo. A esta le sigue la fase de eliminación real;  $t_{1/2\beta}$  con un valor de 7,16 y 10,13 horas respectivamente<sup>6</sup>. La semivida de eliminación de la telitromicina en voluntarios sanos fue de 9,81 horas. El aclaramiento renal fue de 12.5 L/h<sup>16</sup>.

### Farmacocinética en situaciones especiales

#### 1. Insuficiencia hepática

En un estudio realizado en 12 pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación media de Child-Pugh de 9,2) se observó que después de la administración de una dosis única de 800 mg la C<sub>max</sub> resulta un 20% menor en pacientes con insuficiencia hepática, mientras que el ABC resultó similar. La semivida de eliminación en pacientes con disfunción hepática fue 1,4 veces superior en los pacientes con disfunción hepática en relación con un aclaramiento hepático menor, lo que es parcialmente compensado con una mayor aclaramiento renal (incremento del 50%,  $p < 0,05$ )<sup>19</sup>. No existió correlación entre ninguno de los parámetros farmacocinéticos y la puntuación Child-Pugh<sup>19</sup>.

#### 2. Insuficiencia renal

El efecto de la insuficiencia renal se evaluó tras la administración de una dosis única a pacientes con insuficiencia renal leve o moderada en los que se observó que los valores

medios de C<sub>max</sub> y ABC se incrementaron en una proporción de 37-38 % y 41-52%, respectivamente. No se ha evaluado el efecto de la diálisis sobre la eliminación de la telitromicina.

### 3. Otras situaciones

La administración de telitromicina en dosis única de 800 mg o en dosis repetidas de 800 mg una vez al día durante 10 días, en pacientes ancianos (edad media 73,6 años) produjo valores de C<sub>max</sub> y ABC<sub>0-24</sub> de 3,0-3,6 mg/L y 11,56-17,7 mg/L·h, respectivamente. La semivida de eliminación (t<sub>max</sub>) en este grupo de edad es menor de 1 hora<sup>20</sup>. Las concentraciones alcanzadas en ancianos son por consiguiente, mayores que las alcanzadas en voluntarios sanos. Estas características se relacionaron con un menor aclaramiento renal (de 7-8 L/h) y mayor semivida de eliminación (14,23 h) Estos cambios farmacocinéticos no implican la necesidad de ajustar la dosis en pacientes ancianos<sup>20</sup>.

### Espectro antibacteriano

Telitromicina tiene actividad frente a gran número de patógenos respiratorios, incluyendo los más frecuentemente asociados a infecciones de tracto respiratorio adquiridas en la comunidad (Tabla 2).

Los puntos de corte de CMI que indican susceptibilidad, susceptibilidad intermedia y resistencia son <1,2 y >4 mg/L, respectivamente para estreptococo, estafilococo y enterococo y <2,4 y >8 mg/L para *Haemophilus influenzae*<sup>21,22</sup>. El punto de corte farmacocinético predictivo de éxito clínico es una CMI de 2-4 mg/L<sup>23</sup>.

#### *Streptococcus pneumoniae*

Frente a *S. pneumoniae* la telitromicina es bactericida a las 24 h a concentraciones de 2xCMI y produce la muerte del 99% de las cepas testadas después de 12 horas. Con 4-8xCMI, el efecto bactericida se observa en 6 horas<sup>24</sup>. Este ketólido muestra mayor actividad bactericida que azitromicina y otros macrólidos frente a *S. pneumoniae* sensible a la eritromicina. A 2xCMI la telitromicina presenta actividad bactericida contra neumococos resistentes a eritromicina (CMI de macrólidos > a 64 mg/L)<sup>24</sup>. Los macrólidos, incluyendo azitromicina y claritromicina mostraron actividad bactericida solo contra cepas sensibles a la eritromicina.

La muerte completa de neumococos (incluyendo cepas resistentes a penicilina y eritromicina) se consiguió de 1 a 6 horas, en modelos in vitro que simulaban el perfil farmacológico humano, después de la administración de una dosis diaria de telitromicina de 850<sup>25</sup> o 800 mg<sup>26</sup>.

#### *Streptococcus pyogenes*

La telitromicina tiene actividad excelente frente a *S. pyogenes* en rangos de CMI de 0,008-0,06 mg/L. Su actividad es 4 veces mayor que la de la eritromicina o la azitromicina y similar a la de claritromicina. La telitromicina mantiene actividad contra cepas constitutivamente resistentes a MLSB aunque a menor nivel (CMI 0,03-4 mg/L)<sup>27</sup>.

#### *Staphylococcus aureus*

**Tabla 2.** Actividad in vitro de la telitromicina\*

| Microorganismo                                | Cepas aisladas (n) | CMI <sub>90</sub> (g/ml) |
|---|--------------------|--------------------------|
| Estreptococo <i>b</i> -hemolítico del grupo A | 59                 | 0,03 (0,015-0,06)        |
| Estreptococo <i>b</i> -hemolítico del grupo B | 41                 | 0,06 (0,03-0,12)         |
| Streptococcus pneumoniae, Er                  | 34                 | 0,12 (<0,008-0,12)       |
| Streptococcus pneumoniae, Es                  | 173                | 0,03 (<0,008-0,06)       |
| Haemophilus influenzae                        | 143                | 4 (0,12-8)               |
| Moraxella catarrhalis                         | 58                 | 0,06 (0,015-4)           |
| Mycoplasma pneumoniae                         | 25                 | 0,004 (0,00025-0,0015)   |
| Chlamydia pneumoniae                          | 19                 | 0,25 (0,03-2)            |
| Legionella pneumophila                        | 27                 | 0,03 (<0,004-0,12)       |
| Staphylococcus aureus (MSSA)                  | 50                 | 0,25 (0,015->32)         |
| Staphylococcus aureus (MRSA)                  | 50                 | 0,5 (0,03->128)          |

Er: Resistente a eritromicina; Es: Sensible a eritromicina

\*Modificada de: Hossam M Yassin Lisa L Dever. Telithromycin: a new ketolide antimicrobial for treatment of respiratory tract infections. Exp. Opin. Invest. Drugs (2001) 10(2):353-367 (6)

Contra cepas de *S. aureus* sensibles a eritromicina, telitromicina muestra elevada actividad (CMI 0,06-0,12 mg/L), superior a los macrólidos. Es inactivo frente a cepas con resistencia MLSB (CMI<sub>90</sub>>128 mg/L)<sup>27</sup>.

#### **Haemophilus influenzae**

La actividad de telitromicina frente a *H. influenzae* (CMI 0,5-2 mg/L) es menor que frente a cocos gram positivos<sup>28</sup>. A pesar de ello tiene similar actividad a la azitromicina y significativamente mayor que la eritromicina y la claritromicina. Tanto la telitromicina como los macrólidos no son afectados por la producción de betalactamasas. La telitromicina muestra actividad bactericida concentración dependiente frente *H. influenzae* pasadas las 4 primeras horas, a concentraciones iguales o mayores a su CMI<sup>29</sup>.

#### **Moraxella catarrhalis**

Más del 90% de las cepas de *M. catarrhalis* producen beta-lactamasas<sup>30</sup>. La telitromicina tiene potente actividad tanto frente a cepas betalactamasa positivas y negativas de *M. catarrhalis*<sup>28</sup>. Su CMI<sub>90</sub> (0,06 mg/L) es comparable a la de azitromicina y claritromicina y por lo menos 4 veces mayor a la de eritromicina.

Telitromicina a 8xCMI, muestra actividad bactericida después de 12-24 horas contra este microorganismo, aunque su actividad es menor que la observada contra *S. pneumoniae* y *H. influenzae*<sup>31</sup>. La actividad de telitromicina es menor contra cepas betalactamasa positivas.

#### **Legionella pneumophila**

La actividad de telitromicina contra *Legionella spp* in vitro ha sido investigada en comparación con macrólidos y otros agentes antimicrobianos, incluyendo las nuevas fluoroquinolonas; levofloxacin y moxifloxacin<sup>32</sup>. La telitromicina tiene gran actividad frente a *Legionella spp* (CMI<0,004-0,12 mg/L), mayor

que la eritromicina A y comparable a la de levofloxacin y moxifloxacin.

#### **Mycoplasma pneumoniae**

*M. pneumoniae* es extremadamente sensible a la telitromicina. La CMI<sub>90</sub> en 21 cepas de *M. pneumoniae* fue de 0,004 mg/L (rango de 0,00025-0,015 mg/L)<sup>28, 33</sup>. La actividad de telitromicina fue 2-3 veces mayor que la de claritromicina o azitromicina.

#### **Chlamydia pneumoniae**

La actividad intracelular de telitromicina contra *C. pneumoniae* ha sido estudiada en células de línea hepatocitaria infectadas<sup>34</sup>. La telitromicina mostró excelente actividad frente a *C. pneumoniae* (CMI 0,03-2 mg/L) comparable con la actividad de los macrólidos. La CMB fue de 0,25 mg/L.

#### **Efecto postantibiótico**

Se ha demostrado un efecto postantibiótico de varias horas de duración cuando la concentración alcanzada es de 2-4xCMI, frente a cepas de *S. pneumoniae* y *S. aureus* sensibles y resistentes a eritromicina y frente a cepas betalactamasa positivas y negativas de *H. influenzae* y *M. catharralis*<sup>31</sup>. Otros estudios con metodología diferente, han demostrado un efecto postantibiótico de la telitromicina de 9 horas<sup>35</sup>. Estos resultados, junto con el perfil farmacocinético, apoyan un tratamiento de una dosis diaria de telitromicina<sup>36</sup>.

#### **Eficacia clínica**

Los resultados globales de los estudios en fase III de telitromicina indican una excelente actividad frente a infecciones producidas por *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catharralis* o por cualquiera de los microorganismos atípicos: *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* y

Tabla 3. Eficacia

| Autores  | Fármaco | Número | Dosis                        | Patología | Eficacia % |
|--|---------|--------|------------------------------|-----------|------------|
| Hagberg L, Torres A, Van Rensburg DJ, et al. <sup>39</sup>     | TEL     | 199    | 800 mg cada 24 horas 10 días | NAC       | 95         |
|  | AMX     | 205    | 1 gr cada 8h 10 días         | NAC       | 90         |
| Tellier G, Hassman J, Leroy B, et al. <sup>40</sup>            | TEL     | 318*   | 800 mg cada 24 horas 10 días | NAC       | 88**       |
|  | CLA     |        | 500 mg cada 12 horas 10 días | NAC       | 89**       |
| DeAbate C.A., Heyder A, Leroy B, et al. <sup>41</sup>          | TEL     | 496*   | 800 mg cada 24 horas 5 días  | RBC       | 89,2**     |
|  | CFU     |        | 500 mg cada 12 horas 10 días | RBC       | 86,3**     |
| Tellier G, Lasko B, Leroy B, et al. <sup>42</sup>              | TEL     |        | 800 mg cada 24 horas 5 días  | SIN       | 85,7       |
|  | TEL     | 760*   | 800 mg cada 24 horas 10 días | SIN       | 85,7       |
|  | TEL     |        | 500/125 cada 8 horas 10 días | SIN       | 80,0       |
| Roos K, Brunswig-Pirschner C, Kostrika R, et al. <sup>43</sup> | TEL     | 168    | 800 mg cada 24 horas 5 días  | SIN       | 91,1**     |
|  | TEL     | 168    | 800 mg cada 24 horas 10 días | SIN       | 91,0**     |
| Quinn J, Ziter P, Leroy B, et al. <sup>44</sup>                | TEL     | 285*   | 800 mg cada 24 horas 5 días  | FAR       | 93**       |
|  | CLA     |        | 250 mg cada 12 horas 10 días | FAR       | 91**       |
| Norby SR, Rabie W, Bacart P, et al. <sup>45</sup>              | TEL     | 198    | 800 mg cada 24 horas 5 días  | FAR       | 94,8       |
|  | TEL     | 198    | 500 mg cada 8 horas 10 días. | FAR       | 94,1       |

\*Número total de pacientes evaluables, \*\* p<0,05 TEL: telitromicina, AMX: amoxicilina, CLA: claritromicina, CFU: cefuroxima axetil, AMX/CLAV: amoxicilina/ácido clavulánico PEN: penicilina; NAC: neumonía adquirida en la comunidad, RBC: reagudización de bronquitis crónica, SIN: sinusitis, FAR: faringitis. Eficacia: mejoría clínica y/o erradicación del microorganismo.

*L. pneumophila*, por ello es lógico que este fármaco se considere como una opción terapéutica eficaz en el tratamiento de las infecciones respiratorias, incluyendo aquellas causadas por microorganismos resistentes a los tratamientos convencionales.

En los análisis de eficacia realizados según el microorganismo causal, el índice de eficacia de telitromicina frente a *S. pneumoniae*, la causa más frecuente de neumonía extrahospitalaria, fue del 90%. Asimismo, este fármaco fue activo frente a diversos microorganismos atípicos, incluyendo *C. pneumoniae* (93.3%), *M. pneumoniae* (96.4%), *L. pneumophila* (100%) y *Coxiella burnetti* (80%)<sup>37</sup>.

En la neumonía adquirida en la comunidad, el tratamiento con telitromicina (7 a 10 días) fue tan eficaz como 7 a 10 días de tratamiento con trovafloxacin<sup>38</sup>. También se comparó telitromicina en régimen de 10 días de tratamiento con amoxicilina 1gr cada 8 horas<sup>39</sup>, resultando la telitromicina superior. La eficacia resultó similar a la de claritromicina<sup>40</sup>.

En la exacerbación de la bronquitis crónica, el tratamiento con telitromicina, 800 mg una vez al día) durante solo 5 días, presentó una eficacia equivalente a la de cefuroxima axetilo (500 mg/12 horas durante 10 días)<sup>41</sup>, sin asociarse mayor tasa de recaídas ni reinfecciones. También fue similar a la de amoxicilina-clavulánico a dosis de 500mg-125mg cada 8 horas, durante 10 días<sup>42</sup>. En ambos estudios la eficacia clínica de la telitromicina se mantuvo en el grupo de pacientes de mayor riesgo. La incidencia de efectos adversos fue igual o menor que la observada con los fármacos comparados.

El tratamiento de la sinusitis con telitromicina 800mg cada 24 horas, durante 5 días, fue tan eficaz como el mismo régimen durante 10 días<sup>43</sup> y como amoxicilina-clavulánico durante 10 días<sup>42</sup>. El régimen de 5 días no se asoció a una mayor tasa de recaídas o reinfecciones.

Por último, en el tratamiento de la faringitis y la amigdalitis producida por estreptococos beta hemolíticos del grupo A,

telitromicina a dosis de 800 mg/24 horas durante 5 días, fue equivalente a la claritromicina a dosis de 250 mg /12 horas durante 10 días<sup>44</sup> y a fenoximetilpenicilina a dosis de 500 mg/8 horas durante 10 días<sup>45</sup>.

La eficacia clínica y microbiológica de la telitromicina (800mg / 24 horas) frente a los microorganismos causantes de la infección respiratoria en todos los estudios realizados fue siempre superior al 80%, incluyendo los casos resistentes a la penicilina y la eritromicina<sup>46</sup> (Tabla 3).

### Acontecimientos adversos

En 2461 pacientes tratados con este medicamento en los ensayos clínicos de fase III, se han comunicado las reacciones adversas relacionadas con telitromicina descritas en la Tabla 4. Todas ellas fueron comparables tanto en severidad como en intensidad a las observadas en los grupos de pacientes tratados con amoxicilina<sup>39</sup>, claritromicina<sup>40,44</sup>, penicilina<sup>45</sup> o amoxicilina - ácido clavulánico<sup>42</sup>.

El efecto sobre el incremento del intervalo QT fue muy reducido (media de aproximadamente 1 ms). En ensayos comparativos se vieron efectos similares a los observados con claritromicina con un incremento del intervalo QT > 30 mseg en el 7,6 % y en el 7,0 % de los casos respectivamente. Ningún paciente de ninguno de los grupos desarrolló aumentos del intervalo QT > 60 mseg. No hubo comunicaciones sobre arritmias ventriculares ni síncope relacionados, ni se identificaron subgrupos de riesgo<sup>38</sup>.

### Interacciones

In vitro la telitromicina, al igual que claritromicina o eritromicina, es un inhibidor del CYP3A4 y del CYP2D6. Estudios in vivo con simvastatina, midazolam y cisaprida han de-

**Tabla 4.** Efectos adversos

| Frecuencia     | Efectos adversos  |
|----------------|---|
| > 10%          | Diarrea   |
| 1-10%          | Nauseas, vómitos, dolor gastrointestinal, flatulencia, incremento de las enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatasa alcalina) mareo, cefalea, alteración del sabor, candidiasis vaginal |
| 0,1-1%         | Estreñimiento, candidiasis oral, estomatitis, somnolencia, insomnio, nerviosismo, eosinofilia, visión borrosa, rash, urticaria, prurito, sofocos, palpitaciones                     |
| 0,01-0,1%      | Ictericia colestásica, parestesia, eczema, arritmia auricular, hipotensión, bradicardia   |
| Casos aislados | Colitis pseudomembranosa, hepatitis, eritema multiforme, parosmia, edema facial, calambres musculares   |

mostrado el efecto inhibitorio sobre el CYP3A4 intestinal y una inhibición moderada del CYP3A4 hepático<sup>38</sup>. De forma potencial telitromicina podría producir reducción del aclaramiento de otros fármacos, lo que debe ser considerado cuando los fármacos cuyo metabolismo resulte inhibido puedan provocar efectos adversos. En esta situación pueden encontrarse algunos fármacos con capacidad para alargar el intervalo QT: cisaprida, pimozida, astemizol y terfenadina. También deben considerarse los derivados ergóticos y algunas estatinas como lovastatina y atorvastatina. En general, la administración concomitante de telitromicina y cualquiera de estos fármacos está contraindicada.

Así mismo debe de actuarse con precaución valorando la presencia de efectos adversos cuando telitromicina se administra asociada a: midazolam, triazolam y alprazolam. También deben monitorizarse las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, tacrolimus, sirolimus y digoxina.

No se han descrito interacciones con significación clínica con teofilina, aunque con el objetivo de evitar posibles efectos secundarios digestivos, como náuseas y vómitos, la administración de ambos fármacos deberá estar separada por un intervalo de una hora. Tampoco se ha descrito interacción con warfarina.

Los fármacos con capacidad de inducir el CYP3A4: rifampicina, fenitoína, carbamazepina, *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan) puede producir una reducción importante de las concentraciones plasmáticas de telitromicina con la consiguiente reducción de la eficacia. Debe evitarse la administración de telitromicina en las 2 semanas posteriores al tratamiento con inductores del CYP3A4.

Los fármacos inhibidores del CYP3A4: itraconazol, ketoconazol, ritonavir aumentan la concentración plasmática máxima y el ABC de telitromicina, aunque estas modificaciones carecen de significación clínica.

Ranitidina y los antiácidos que contienen hidróxido de alu-

minio y magnesio no influyen de forma relevante sobre la farmacocinética de la telitromicina.

### Precauciones y contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes con antecedentes alérgicos a telitromicina o a cualquiera de los agentes antibacterianos de la familia de los macrólidos, así como en pacientes con antecedentes personales o familiares de síndrome de alargamiento del intervalo QT congénito y en pacientes con alargamiento del intervalo QT adquirido.

Entre las precauciones a considerar se describen las siguientes: trastornos cardíacos coronarios, historia de arritmias ventriculares, hipopotasemia y/o hipomagnesemia no corregidas, bradicardia (< 50 Bpm), administración concomitante con fármacos que pueden prolongar el intervalo QT o que puedan inhibir de forma intensa el CYP3A4.

### Indicaciones y dosificación:

Telitromicina ha sido autorizado en las siguientes indicaciones en pacientes mayores de 18 años: tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, leve o moderada a dosis de 800 mg/24 h durante 7-10 días, tratamiento de la reagudización de la bronquitis crónica y de la sinusitis aguda en el caso de estas dos últimas a dosis de 800 mg/24 h, durante 5 días. Tratamiento de la amigdalitis/faringitis, producidas por estreptococos beta hemolíticos del grupo A, como alternativa cuando los antibióticos betalactámicos no sean adecuados.

En pacientes con edad entre los 12 y 18 años telitromicina está indicado en el tratamiento de amigdalitis/faringitis, producidas por estreptococos beta hemolíticos del grupo A, como alternativa cuando los antibióticos betalactámicos no sean adecuados, a la dosis de 800 mg/24 h durante 5 días.

En pacientes ancianos y en los que presentan insuficiencia hepática puede utilizarse a la dosis convencional. En pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min), la dosis debe reducirse a la mitad. En los pacientes sometidos a hemodiálisis, debe de administrarse la dosis después de cada sesión.

### Presentación

El fármaco se presenta en comprimidos de 400 mg en envases de 10 y 20 comprimidos. Con nombre comercial de Ketec® a un precio de 35,10 euros (caja de 10 comprimidos).

### Conclusiones

El tratamiento de la infección respiratoria adquirida en la comunidad sigue suponiendo todo un reto. Por un lado el riesgo inherente a los cuadros más graves, especialmente la neumonía neumocócica y por otro la consciencia de que existe por parte de algunos de los patógenos una tendencia evidente al desarrollo de resistencias, configuran un marco problemático.

Entre las opciones utilizadas en el momento actual deben destacarse los antibióticos betalactámicos, que desgraciadamente en la actualidad destacan por su inactividad frente a algunos de los patógenos implicados en este tipo de procesos y

además, han visto incrementar el desarrollo de resistencias por parte de los neumococo. Los macrólidos, muy útiles en el tratamiento de las infecciones producidas por los patógenos intracelulares, han visto mermar sensiblemente su eficacia frente al neumococo y además, frente al patógeno más importante en la amigdalitis/faringitis: *S. pyogenes*. Por último, las fluoroquinolonas son fármacos de indudable interés en el tratamiento de la infección del tracto respiratorio (ITR) adquirida en la comunidad pero que en relación con los riesgos de resistencias que conlleva su utilización demasiado frecuente, parece prudente recomendar su uso como segunda elección.

Considerando las premisas expuestas, telitromicina se sitúa como una opción de indudable interés. Por una lado presenta actividad frente a la totalidad de patógenos implicados en las ITR adquiridas en la comunidad incluyendo las cepas que muestran resistencias a betalactámicos y a macrólidos. Además, puede administrarse en dosis única diaria y presenta un perfil de efectos adversos adecuado con unas implicaciones en interacciones similares a las ya conocidas de los macrólidos más utilizados. La posibilidad de uso en régimen de 5 días en el tratamiento de la amigdalitis/faringitis, de la sinusitis y de la reagudización de la bronquitis crónica supone otra circunstancia de interés práctico. Probablemente el mayor problema de este fármaco radica en la ausencia de experiencia y de una presentación para su uso en niños con edad inferior a los 12 años. Claro que esta circunstancia puede a su vez generar una consecuencia a priori positiva; la menor presión con telitromicina con el correspondiente menor riesgo de desarrollo de resistencias, en relación directa con la imposibilidad de uso en el grupo de edad pediátrica.

### Bibliografía:

- Douthwaite S, Hansen LH, Mauvais P. Macrolide-ketolide inhibition of MLS-resistant ribosomes is improved by alternative drug interaction with domain II of 23S rRNA. *Mol Microbiol* 2000;36:183-193
- Champney WS, Tober CL. Inhibition of translation and 50S ribosomal subunit formation in *Staphylococcus aureus* cells by 11 different ketolide antibiotics. *Curr Microbiol* 1998;37: 418-25
- Bryskier A. New research in macrolides and ketolides since 1997. *Expert Opin Invest Drug* 1999;8:1171-94
- Lenfant B, Perret C, Pascual MH. The bioavailability of telithromycin (HMR3647), a new once daily ketolide antimicrobial, is unaffected by food. *5th International Conference on the Macrolides, Azalides, Streptogramins, Ketolides and Oxazolidinones*. Seville 2000
- Namour F, Wessels DH, Pascual MH, Reynolds D, Sultan E, Lenfant B. Pharmacokinetics of the new ketolide telithromycin (HMR 3647) administered in ascending single and multiple doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:170-175
- Yassin HM, Dever LL. Telithromycin: a new ketolide antimicrobial for treatment of respiratory tract infections. *Exp. Opin. Invest. Drugs* 2001;10:353-367
- Serieys C, Cantaloube C, Soler P, Gia HP, Brunner F, Andremont A. The ketolide antimicrobial, telithromycin (HMR 3647), achieves high and sustained concentrations in bronchopulmonary tissues. *5th International Conference on the Macrolides, Azalides, Streptogramins, Ketolides and Oxazolidinones*. Seville, 2000.
- Gehanno P, Passut V, Nabet P, et al. Telithromycin (HMR 3647) penetrates rapidly into tonsillar tissue achieving high and prolonged tonsillar concentration. *Clinical Microbiology and Infection* 2000;6(Suppl 1):204
- Muller Serieys C, Cantaloube C, Soler P, et al. HMR 3647 achieves high and sustained concentrations in broncho-pulmonary tissues [abstract no. P78]. *J Antimicrob Chemother* 1999;44(Suppl A):57.
- Andrews J, Honeybourne D, Khair O, et al. Penetration of telithromycin (HMR 3647) into bronchial mucosa (BM), epithelial lining fluid (ELF) and alveolar macrophages (AM) following multiple oral doses [abstract no. 658]. *40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2000 Toronto.
- Miyamatu N, Murakami S, Yajin K, et al. Pharmacokinetic study of a new ketolide antimicrobial telithromycin (HMR 3647) in otorhinolaryngology [abstract no. 2144]. *40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2000 Toronto
- Edlund C, Alvan G, Barkholt L, et al. Pharmacokinetics and comparative effects of telithromycin (HMR 3647) and clarithromycin on the oropharyngeal and intestinal microflora. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:741-749
- Solian E, Namuor F, Pascual MH, et al. Penetration of the ketolide. HMR 3647. in cantharidin-induced blister fluid [abstract n°. A-47]. *38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1998 San Diego.
- Pham CK, Rueder V, Namuor F, et al. HMR 3647 achieves high and sustained concentrations in white blood cells in man [abstract no. P79]. *J Antimicrob Chemother* 1999;44 (Suppl. A):57-8
- Miossec-Bartoli C, Pilatre L, Peyrun P, et al. The new ketolide HMR3647 accumulates in the azurophil granules of human polymorphonuclear cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:2457-62
- Aventis Pharma. Data on file. KetekTM <telithromycin>. Briefing document for the FDA Anti-infective Drug Products Advisory Committee Meeting. Aventis Pharma, Bridgewater. New Jersey. US: *Executive summary* 2001
- Sultan E, Namour F, Mauriac C, Lenfant B, Scholtz H. The ketolide antimicrobial, telithromycin (HMR 3647), is metabolised and eliminated predominantly in the faeces in man. *5th International Conference on the Macrolides, Azalides, Streptogramins, Ketolides and Oxazolidinones*. Seville 2000.
- Namour F, Wessel DH, Pascual MH, Reynolds D, Sultan E, Lenfant B. Dose proportionality of the pharmacokinetics of telithromycin (HMR 3647), a new ketolide antimicrobial, in healthy adult males. *5th International Conference on the Macrolides, Azalides, Streptogramins, Ketolides and Oxazolidinones*. Seville 2000.
- Sultan E, Cantaloube C, Patat A, et al. Telithromycin (HMR 3647). the first ketolide antimicrobial, does not require dosage adjustment in individuals with hepatic impairment [abstract no. MoP249]. *Clinical Microbiology and Infection* 2000;6(Suppl. 1):203
- Sultan E, Lenfani B, Wable C, et al. Pharmacokinetic profile of HMR 3647 800 mg once-daily in elderly volunteers [abstract no. P66]. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44 (Suppl A):54

21. Leroy B, Rangaraju M High in vitro susceptibility of the ketolide telithromycin (HMR 3647) in clinical isolates of key respiratory pathogens [abstract no. 2224]. *40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000 Toronto
22. Barry AL, Fuchs PC, Brown SD. Tentative interpretive criteria for HMR 3647 disk diffusion susceptibility tests [abstract no1.01]. *4th International Congress on the Macrolides, Azalides, Streptogramins and Ketolides*:1998;21-23 Barcelona
23. Drusano Gil, Preston SL, Decosta P, *et al.* Pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of telithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia (CAP) [abstract no. 1388]. *40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000;17-20 Toronto.
24. Pankuch GA, Visalli MA, Jacobs MR, *et al.* Susceptibilities of penicillin- and erythromycin-susceptible and resistant pneumococci to HMR 3647 (RU 66647), a new ketolide, compared with susceptibilities to 17 other agents *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:624-630
25. Zinner SR, Gilbert D, Simmons K, *et al.* HMR 3647 activity against penicillin- and erythromycin-sensitive and -resistant *Streptococcus pneumoniae* in a two-compartment *in vitro* dynamic model that mimics human pharmacokinetics [abstract no. M 302]. *Antiinfect Drugs Chemother* 1998;16(Suppl)1:51
26. Odenholt L, Lidwain E, Cars O. Pharmacodynamics of telithromycin *in vitro* against respiratory tract pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(1):23-29
27. Descheemaeker P, Chapeele S, Lammens C, *et al.* Macrolide resistance and erythromycin resistance determinants among Belgian *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus pneumoniae* isolates. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:167-73.
28. Felmingham D, Robbins MJ, Leakey A, *et al.* The comparative *in vitro* activity of HMR 3647, a ketolide antimicrobial, against clinical bacterial isolates. In: Abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Ontario, Canada, 28 September-1 October, 1997. Washington DC: *American Society for Microbiology* 2000. Abstract F166.
29. Otsuki M, Harada H, Nishino T. *In vitro* antibacterial activity of HMR 3647, a new ketolide antibiotic [Abstract E137]. In: Abstracts of the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, CA, USA, 24-27 September, 1998. Washington DC: *American Society for Microbiology* 2000.
30. Felmingham D, Grunneberg RN, and the Alexander Project Group. The Alexander Project 1996-97: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:191-203
31. Felmingham D, Clark S, Robbins MJ, Dencer C, Bryskier A. *In vitro* bactericidal activity of HMR 3647 against respiratory tract pathogens. In: Felmingham Microbiological profile of telithromycin 9. 2001 Copyright by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, CMI, 7 (Suppl. 3), 2-10 Abstracts of the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, CA, USA, 24-27 September 1998. Washington DC: *American Society for Microbiology* 2000:207 Abstract E133.
32. Schuelin T, Wennersten CB, Ferraro MJ, Moellering RC, Eliopoulos GM. Susceptibilities of *Legionella* spp. to newer antimicrobials *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1520-1523.
33. Bebear CM, Renaudin H, Aydin MD, Chantot JF, Bebear C. *In vitro* activity of ketolides against mycoplasmas. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:669-70.
34. Roblin PM, Hammerschlag MR. *In vitro* activity of a new ketolide antibiotic, HMR 3647, against *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1515-6.
35. Dubois J, St-Pierre C. Telithromycin comparative bactericidal activity and postantibiotic effect (PAE) against respiratory pathogens [abstract WeP96]. 10th European Congress on Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Stockholm, Sweden 2000. *Clin Microbiol Infect* 2000;6(Suppl. 1):85.
36. Drusano G. Pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations in antimicrobial selection. *Clin Microbiol Infect* 2001;7 (Suppl. 3):24-29.
37. Leroy B, Rangaraju M. Efficacy of Telithromycin (HMR 3647), a new once-daily ketolide, in community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. 40a *ICAAC*, Toronto, 2000 (Abstr. 2225)
38. Briefing document for the FDA Anti-infective Drug Products Advisory Committee Meeting. Aventis Pharma, Bridgewater, New Jersey, US; *Executive summary*, 2001
39. Hagberg L, Torres A, Van Rensburg DJ, *et al.* Efficacy and tolerability of telithromycin (HMR 3647) vs high-dose amoxicillin in the treatment of community-acquired pneumonia [abstract no. 2244]. *40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 2000. Toronto
40. Tellier G, Hassman J, Leroy B, *et al.* Oral telithromycin (HMR 3647) 800 mg once daily is well tolerated and as effective as oral clarithromycin 500 mg twice daily in community-acquired pneumonia (CAP) in adults [abstract no. 2227]. *40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 2000. Toronto
41. DeAbate CA, Heyder A, Leroy B, Sidarous E, Backstrm J. Oral Telithromycin (HMR 3647) 800 mg once daily for 5 days is well tolerated and as effective as cefuroxime axetil 500 mg twice daily for 10 days in adults with acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB). 40a *ICAAC* Toronto, 2000 (Abstr. 2228)
42. Tellier G, Lasko B, Leroy B, Sidarnus E, Andrade C. Oral Telithromycin (HMR 3647) 800 mg once daily for 5 days and 10 days is well tolerated and as effective as amoxicillin/clavulanic acid 500/125 mg three-times daily for 10 days in acute maxillary sinusitis (AMS) in adults. 40 *ICAAC*. Toronto, 2000 (Absr. 2226)
43. Roos K, Brunswig-Pirschner C, Kostrika R, Pietola ME, Leroy B, Rangaraju M, Boutalbi Y. Efficacy and tolerability of a 5-day course of a new ketolide antimicrobial, Telithromycin (HMR 3647), for the Treatment of Acute Sinusitis. 40a *ICAAC*, Toronto, 2000 (Abstr. 2243)
44. Quinn J, Ziter P, Leroy B, Sidarnus E, Belker M. Oral Telithromycin (HMR 3647) 800 mg once daily for 5 days is well tolerated and as effective as oral clarithromycin 250 mg twice daily for 10 days in group A-Hemolytic streptococcal (GABHS) pharyngitis/Tonsillitis. 40a *ICAAC*, Toronto, 2000 (Abstr. 2229)
45. Norrby SR, Rabie W, Bacart P, Mueller O, Leroy B, Rangaraju M, Butticaz-Iroudassamy E. Efficacy of 5 days Telithromycin (HMR 3647) versus 10 days` Penicillin V in the treatment of pharyngitis in adults. 40a *ICAAC*, Toronto, 2000 (Abstr. 2242)
46. Leroy B, Rangaraju M. High *in vitro* susceptibility of the ketolide Telithromycin (HMR 3647) in clinical isolates of key respiratory pathogens. 40a *ICAAC*, Toronto 2000 (Abstr. 2224)