

Actividad de telitromicina y otros antimicrobianos de administración oral frente a patógenos del aparato respiratorio con mecanismos de resistencia adquiridos

José Luis Gómez-Garcés, Juan Ignacio Alós, Carmen Hernáiz y Carmen Gómez

Servicio de Microbiología. Hospital de Móstoles. Instituto Madrileño de la Salud. Móstoles. Madrid. España.

INTRODUCCIÓN. La adquisición de mecanismos de resistencia a diferentes antibióticos en cepas de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pyogenes* ha limitado la utilidad de antimicrobianos clásicos utilizados en el tratamiento de algunas enfermedades infecciosas relacionadas con estos microorganismos, siendo necesaria la aportación de nuevas moléculas activas frente a estas cepas resistentes.

OBJETIVOS. Conocer la sensibilidad de 307 cepas de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *S. pyogenes* que presentan mecanismos de resistencia adquiridos a macrólidos y/o betalactámicos frente a telitromicina y otros antimicrobianos de uso preferentemente oral.

MÉTODOS. El estudio de la sensibilidad se llevó a cabo mediante dilución en agar y los resultados se valoraron utilizando preferentemente criterios establecidos por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS).

RESULTADOS. El comportamiento de telitromicina frente a *S. pneumoniae* resistentes a eritromicina fue excelente, no encontrándose ninguna cepa que no se inhibiera con 2 mg/l, independientemente del mecanismo de resistencia a macrólidos exhibido.

Frente a *H. influenzae* productores de betalactamasa, la telitromicina fue ligeramente más activa que los macrólidos probados, con una concentración inhibitoria mínima al 90% (CIM₉₀) de 2 mg/l.

La telitromicina fue igualmente un agente muy activo frente a *S. pyogenes* resistentes a macrólidos y tan sólo una cepa de las 202 probadas precisó más de 4 mg/l para su inhibición.

CONCLUSIONES. La telitromicina resulta un agente muy prometedor entre las opciones terapéuticas existentes frente a los patógenos bacterianos del aparato respiratorio, incluyendo aquellos que han desarrollado mecanismos de resistencia a macrólidos y/o betalactámicos.

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae*. *Haemophilus influenzae*. *Streptococcus pyogenes*. Resistencia a antimicrobianos. Telitromicina.

Activity of telithromycin and other oral antibiotics against respiratory tract pathogens with acquired mechanisms of resistance

INTRODUCTION. Antimicrobial resistance among strains of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Streptococcus pyogenes* has limited the usefulness of conventional agents for the treatment of some infectious diseases related with these microorganisms. There is thus a clear need for new antimicrobial agents active against these resistant strains.

OBJECTIVES. To assess the in vitro susceptibility to telithromycin and other oral antimicrobial agents of 307 strains of *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, and *S. pyogenes* with acquired mechanisms of resistance to macrolides and/or beta-lactams.

METHODS. Antimicrobial susceptibility testing was performed by the agar dilution method, and results were preferentially evaluated according to National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) guidelines.

RESULTS. The activity of telithromycin against erythromycin-resistant *S. pneumoniae* was excellent. All the strains were inhibited with 2 mg/l, regardless of the mechanism of macrolide resistance exhibited.

Telithromycin was slightly more active than the tested macrolides in beta-lactamase-producing *H. influenzae* strains, with a MIC₉₀ of 2 mg/l. Telithromycin also demonstrated potent activity against macrolide-resistant *S. pyogenes*. The MIC of telithromycin was > 4 mg/l for only one out of the 202 tested strains.

CONCLUSIONS. Telithromycin is a very promising therapeutic option against bacterial pathogens of the respiratory tract, including strains that have developed mechanisms of resistance to macrolides and/or beta-lactams.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*. *Haemophilus influenzae*. *Streptococcus pyogenes*. Antimicrobial susceptibility. Telithromycin.

Correspondencia: Dr. J.L. Gómez-Garcés.
Servicio de Microbiología. Hospital de Móstoles.
Río Júcar, s/n. Móstoles. 28935 Madrid. España.
Correo electrónico: jlgarcés@microb.net

Manuscrito recibido el 16-7-2003; aceptado el 3-12-2003.

Introducción

Streptococcus pneumoniae es la causa más frecuente de infecciones adquiridas en la comunidad, desde aquellas que pueden comprometer la vida del paciente, como meningitis o neumonía, a otras, como otitis media, sinusitis y reagudizaciones en el broncopata crónico¹.

Haemophilus influenzae es una causa importante de otitis media, sinusitis y el principal microorganismo implicado en reagudizaciones de bronquitis crónica².

Streptococcus pyogenes es el agente bacteriano más importante en faringoamigdalitis, siendo responsable de infecciones de piel y tejidos blandos como impétigo, erisipela y, con menos frecuencia, infecciones invasoras graves³.

La adquisición de diferentes mecanismos de resistencia a distintos antibióticos en cepas de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *S. pyogenes* ha limitado la utilidad de algunos antimicrobianos considerados clásicamente de primera línea en el tratamiento de enfermedades infecciosas relacionadas con estos microorganismos, existiendo, por tanto, una clara necesidad de nuevas moléculas activas frente a estas cepas resistentes⁴.

La telitromicina es el primero de un nuevo grupo de antimicrobianos, los cetólidos, que presentan un amplio espectro de actividad frente a patógenos bacterianos del aparato respiratorio, junto a una farmacocinética muy favorable, lo que los convierte en potenciales agentes útiles para el tratamiento de las infecciones causadas por estos microorganismos⁵.

El objetivo del presente estudio es conocer el comportamiento de telitromicina frente a cepas de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *S. pyogenes* que presentan mecanismos de resistencia adquiridos a macrólidos y/o betalactámicos y establecer una evaluación comparativa con otros antimicrobianos de uso preferentemente oral, empleados en el tratamiento de infecciones respiratorias.

Material y métodos

Los microorganismos incluidos en el estudio se distribuyeron de la siguiente manera: 105 cepas de *S. pneumoniae* resistentes a eritromicina (concentración inhibitoria mínima [CIM] ≥ 1 mg/l); 100 cepas de *H. influenzae* productoras de betalactamasa y 202 cepas de *S. pyogenes* resistentes a eritromicina (CIM ≥ 1 mg/l).

Todos los microorganismos procedían de muestras clínicas obtenidas a partir de exudados nasofaríngeos, esputos, broncoaspirados, lavados broncoalveolares, exudados de oído medio o moco sinusal y correspondían a pacientes procedentes de la comunidad con cuadros clínicos de faringoamigdalitis, neumonías, episodios de reagudizaciones de broncopatía crónica obstructiva, otitis media o sinusitis.

Los antimicrobianos probados fueron: penicilina G, ampicilina, amoxicilina, amoxicilina/clavulanato (ratio 2:1), cefaclor, cefuroxima, ceftibuteno, cefixima, eritromicina, claritromicina, azitromicina, miconamicina, clindamicina, telitromicina, tetraciclina, ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino y se obtuvieron a partir de estándares de referencia de potencia conocida.

Las pruebas de sensibilidad se llevaron a cabo por el método de agar-dilución empleando agar Müller-Hinton con 5% de sangre de carnero desfibrinada para *S. pneumoniae* y *S. pyogenes* y Haemophilus Test Medium (HTM) para *H. influenzae* (Oxoid, Basington, Reino Unido). La detección de betalactamasa en estos últimos se llevó a cabo mediante la prueba de cefalosporinasa cromogénica (Oxoid, Basington, Reino Unido).

Los intervalos, así como los porcentajes de sensibilidad, se calcularon basándose en los puntos de corte establecidos por el National

Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)⁶. Para aquellos antimicrobianos en los que no figuran establecidos estos parámetros, se siguieron los criterios utilizados en la literatura científica y concretamente para telitromicina aquellos considerados tentativos y no definitivamente aprobados.

Resultados

En el estudio se incluyeron un total de 105 cepas de *S. pneumoniae* resistentes a eritromicina (CIM ≥ 1 mg/l). Los porcentajes de resistencia frente a 14 antimicrobianos de uso preferentemente oral, intervalos, CIM₅₀ y CIM₉₀, así como los puntos de corte utilizados se muestran en la tabla 1.

Se estudió, además, un total de 100 cepas de *H. influenzae* resistentes a ampicilina (CIM ≥ 4 mg/l). Sus porcentajes de resistencia frente a 14 antimicrobianos de uso preferentemente oral, intervalos, CIM₅₀ y CIM₉₀, así como los puntos de corte, se muestran en la tabla 2.

Finalmente, también se incorporaron al estudio un total de 202 cepas de *S. pyogenes* resistentes a eritromicina (CIM ≥ 1 mg/l) cuyos porcentajes de resistencia frente a 12 antimicrobianos de uso preferentemente oral, intervalos, CIM₅₀ y CIM₉₀, y puntos de corte se muestran en la tabla 3.

Discusión

El incremento del número de cepas con resistencia a penicilina en *S. pneumoniae* ha sido objeto de preocupación, no sólo por el impacto que pueda tener en la utilización de este agente, considerado de elección en el tratamiento de la infección neumocócica, sino también por su reflejo en la disminución de sensibilidad para otros betalactámicos, incluyendo cefalosporinas, como consecuencia de alteraciones mutacionales en las dianas bacterianas de estos compuestos¹⁰⁻¹².

Además, es bien sabido que la resistencia a macrólidos en *S. pneumoniae* se asocia en gran medida con una sensibilidad disminuida a penicilina, aunque no esté establecido ningún mecanismo de resistencia común para ambos grupos de antimicrobianos. Probablemente esta resistencia cruzada sea el reflejo de la presión selectiva ejercida por el amplio uso de antimicrobianos como los macrólidos, sobre el total de la población de *S. pneumoniae*¹².

En esta serie, hasta el 41% de las cepas eran resistentes a penicilina G (CIM ≥ 2 mg/l). Para estas mismas cepas, los porcentajes de resistencia a cefaclor fueron muy elevados y solamente el 16,2% de los aislados se podían considerar sensibles, inhibiéndose con menos de 4 mg/l. También las otras dos cefalosporinas estudiadas se veían afectadas, ya que hasta el 45,7% de las cepas precisaban para su inhibición igual o más de 4 mg/l de cefuroxima y para cefixima el 90% de la serie era inhibido por más de 32 mg/l.

La resistencia de *S. pneumoniae* a las nuevas fluoroquinolonas es baja. En general, y salvo raras excepciones localizadas geográficamente, y debidas con toda probabilidad a la diseminación de algún clon resistente, la gran mayoría de las series publicadas reseña sólo aislamientos esporádicos que presenten niveles elevados de resistencia a estos compuestos¹³. Entre nuestros aislamientos resistentes a eritromicina sólo encontramos dos cepas cuyas

TABLA 1. Intervalo, CIM₅₀, CIM₉₀ (mg/l) y porcentaje de cepas resistentes según el punto de corte (PC) que figura en la tabla de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a eritromicina (n = 105)

Antibiótico	Intervalo	CIM ₅₀	CIM ₉₀	%R	PC
Amoxicilina	≤ 0,03-8	0,5	4	2,9	≥ 8
Azitromicina	1-> 16	> 16	> 16	99	≥ 2
Cefaclor	≤ 0,03-8	8	> 32	83,8	≥ 4
Cefixima	≤ 0,03-8	8	> 32	—	ND
Cefuroxima	≤ 0,03-8	1	8	45,7	≥ 4
Ciprofloxacino	0,25-> 8**	0,5	1	—	ND
Clindamicina	≤ 0,12-> 16	> 16	> 16	86,7	≥ 1
Eritromicina	1-> 16	> 16	> 16	100	≥ 1
Levofloxacino	0,25-> 8**	0,5	1	1,9	≥ 8
Miocamicina	≤ 0,12-> 16	8	> 16	77,1	> 2*
Moxifloxacino	≤ 0,12-2	≤ 0,12	0,25	0	≥ 4
Penicilina G	≤ 0,03-8	1	4	41	≥ 2
Telitromicina	≤ 0,008-1	≤ 0,008	0,06	0	≥ 4*
Tetraciclina	≤ 0,5-> 8	> 8	> 8	76,2	≥ 8

*Punto de corte propuesto⁷.

**CIM > 8 mg/l (2 cepas).

CIM: concentración inhibitoria mínima; ND: no disponible.

CIM para ciprofloxacino y levofloxacino eran superiores a 8 mg/l, aunque estas mismas cepas se inhibían con 4 mg/l de moxifloxacino.

La resistencia a tetraciclina en cepas resistentes a eritromicina suele ser más elevada que entre las sensibles a los macrólidos.

En nuestra serie el 76,2% de las cepas necesitaban concentraciones iguales o superiores a 8 mg/l de tetraciclina para inhibir su crecimiento. Aunque, al igual que ocurre con los betalactámicos, los mecanismos bacterianos de resistencia a macrólidos y ciclinas son diferentes, es bien conocida esta asociación, cuyo fundamento epidemiológico no es fácilmente demostrable.

Las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a eritromicina no presentan diferencias importantes en su comportamiento con macrólidos de segunda generación como claritromicina y azitromicina.

Las dos formas habituales de resistencia a macrólidos en *S. pneumoniae* incluyen: a) modificaciones en la diana ribosómica a nivel de la subunidad 23S por metilación del lugar de enlace, y b) alteraciones en el mecanismo de transporte mediante bombeo o expulsión activa. Los genes que codifican las metilasas implicadas en el primer mecanismo, genes *erm*, expresan la resistencia denominada MLS_B que afecta a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B, mientras que el segundo mecanismo, codificado por genes del tipo *mef* confiere un tipo de resistencia más discreta en los llamados fenotipos M y afecta exclusivamente a macrólidos clásicos de 14 y 15 átomos de carbono, permaneciendo activos los de 16 átomos de carbono y las lincosamidas.

En Europa y Asia predomina el primer mecanismo en *S. pneumoniae*, mientras que en América del Norte son más frecuentes las cepas con mecanismos de expulsión activa¹⁰⁻¹⁴.

En nuestra serie y, aunque todas las cepas seleccionadas eran resistentes a eritromicina, se distinguían ambos fenotipos en su comportamiento con macrólidos y lincosa-

TABLA 2. Intervalo, CIM₅₀, CIM₉₀ (en mg/l) y porcentaje de cepas resistentes según el punto de corte (PC) que figura en la tabla de *Haemophilus influenzae* productores de betalactamasa (n = 100)

Antibiótico	Intervalo	CIM ₅₀	CIM ₉₀	%R	PC
Amoxi/clav	≤ 2/1-4/2	≤ 2/1	≤ 2/1	0	≥ 8/4
Ampicilina	4-> 64	> 64	> 64	100	≥ 4
Azitromicina	≤ 0,5-4	2	4	0	≥ 8
Cefaclor	≤ 0,5-> 32	8	32	22	≥ 32
Cefixima	≤ 0,03-0,25	0,06	0,12	0	≥ 2
Ceftibuteno	≤ 0,12-1	0,25	0,5	—	≥ 4
Cefuroxima	≤ 0,5-8	1	4	0	≥ 16
Ciprofloxacino	≤ 0,008-0,03	≤ 0,008	0,015	0	≥ 2
Claritromicina	≤ 2-16	8	16	0	≥ 32
Eritromicina	2-> 4	> 4	> 4	—	ND
Levofloxacino	≤ 0,015-0,06	0,03	0,03	0	≥ 4
Moxifloxacino	≤ 0,015-0,12	0,03	0,06	0	≥ 2
Telitromicina	0,5-4	2	2	0	> 8*
Tetraciclina	≤ 1-64	≤ 1	≤ 1	1	≥ 8

*Punto de corte propuesto⁸.

CIM: concentración inhibitoria mínima; Amoxi/clav: amoxicilina/clavulanato; ND: no disponible.

TABLA 3. Intervalo, CIM₅₀, CIM₉₀ (en mg/l) y porcentaje de cepas resistentes según el punto de corte (PC) que figura en la tabla de *Streptococcus pyogenes* resistentes a eritromicina (n = 202)

Antibiótico	Intervalo	CIM ₅₀	CIM ₉₀	%R	PC
Azitromicina	2-> 64	16	32	100	≥ 2
Cefaclor	0,12-1	0,25	0,25	0	≥ 4
Cefuroxima	≤ 0,008-0,06	0,015	0,03	0	≥ 4
Ciprofloxacino	0,12-4	0,25	1	—	ND
Clindamicina	≤ 0,06-> 64	≤ 0,06	0,12	4,9	≥ 1
Eritromicina	1-> 64	8	16	100	≥ 1
Levofloxacino	0,25-4	0,5	1	0	≥ 8
Miocamicina	0,25-> 64	0,5	1	4,9	≥ 2*
Moxifloxacino	0,06-1	0,12	0,25	0	≥ 4
Penicilina G	≤ 0,008-0,03	≤ 0,008	0,015	0	≥ 2
Telitromicina	≤ 0,008-≥ 4**	0,03	0,25	0,4	≥ 4*
Tetraciclina	≤ 0,5-> 8	≥ 0,5	≤ 0,5	8	≥ 8

*Punto de corte propuesto⁹.

**CIM ≥ 4 mg/l (1 cepa).

CIM: concentración inhibitoria mínima; ND: no disponible.

midas, ya que mientras el 86,7% de los aislamientos eran resistentes a clindamicina (CIM ≥ 1 mg/l), correspondiéndose con el fenotipo MLS_B, las 9 cepas restantes, con una CIM para clindamicina menor de 1 mg/l, se considerarían como pertenecientes al fenotipo M, ya que no presentaban mecanismos de inducción observables mediante la técnica del doble disco.

El comportamiento de telitromicina frente al conjunto de neumococos fue excelente, no encontrándose ningún aislado que no se inhibiera con 2 mg/l, por debajo del punto de corte tentativo propuesto en los criterios interpretativos del NCCLS para este antimicrobiano. Aun más, si adoptáramos el punto de corte más bajo (≤ 0,5 mg/l) que se emplea en algunos estudios en Europa, sólo dos cepas,

cuyos valores de CIM eran de 1 mg/l, podrían catalogarse como no sensibles, permaneciendo el 98,1% de la serie sensible al cetólido. Esta excelente actividad de telitromicina entre cepas resistentes a macrólidos se explica probablemente por una unión más firme al ribosoma efectuado en anclajes distintos a los de los macrólidos clásicos y a la pobre inducción de mecanismos de bombeo entre cepas con fenotipo M en comparación con los macrólidos¹⁵. Debido a todo lo anterior la resistencia a telitromicina en el momento actual en *S. pneumoniae* es muy baja y, aunque parece que la capacidad de selección de mutantes resistentes por parte de telitromicina entre los neumococos es, en contraste con los macrólidos, de bajo potencial¹⁶, la vigilancia sobre su comportamiento al igual que con las modernas fluoroquinolonas debe ser continuada.

La producción de betalactamasa es el mecanismo fundamental de disminución de sensibilidad a betalactámicos en *H. influenzae*, aunque se describe un escaso número de cepas con otros mecanismos de resistencia distintos de la producción de la enzima¹⁷⁻¹⁹. Todos los aislamientos de nuestra serie fueron productores de betalactamasa, con CIM de ampicilina entre 4 y más de 64 mg/l, y en todos ellos la adición de clavulanato (*ratio* 2:1) recuperaba la sensibilidad a amoxicilina.

La producción de betalactamasa afectaba asimismo al comportamiento de algunas cefalosporinas como cefaclor, para la que hasta el 22% de las cepas eran resistentes (CIM $\geq$ 32 mg/l). Otras cefalosporinas, sin embargo, no se afectaban o lo hacían sólo ligeramente como cefuroxima, cefixima o ceftibuteno que mantenían buena actividad frente a todas las cepas.

El comportamiento de las fluorquinolonas estudiadas frente a la colección de cepas betalactamasa positivo fue excelente, no superándose nunca los 0,12 mg/l para conseguir su inhibición. Las CIM₉₀ de los tres compuestos fueron similares, resultando ciprofloxacino ligeramente superior a los otros dos compuestos evaluados, levofloxacino y moxifloxacino. Estos datos están de acuerdo con la mayor parte de los referidos en la literatura especializada, confirmando que la producción de betalactamasa es un dato irrelevante a la hora de valorar su comportamiento con las fluoroquinolonas¹⁸⁻²⁰.

Aunque habitualmente se describen porcentajes de resistencia a tetraciclina discretamente más elevados, entre el 5 al 10%, para las cepas productoras de betalactamasa que para las cepas betalactamasa negativa (entre las que es muy raro encontrar cepas resistentes), en esta serie sólo para un aislado la CIM de tetraciclina era superior a 8 mg/l, concretamente 64 mg/l, y en el conjunto de los microorganismos, la CIM₉₀ fue menor o igual 1 mg/l, similar a lo descrito en otros artículos para cepas no productoras de betalactamasa¹⁸⁻²².

La actividad de los macrólidos y cetólidos frente a cepas de *H. influenzae* no se ve afectada ni directa ni indirectamente por la producción de betalactamasa. Utilizando como puntos de corte 8 mg/l para clasificar como resistentes a cepas de *H. influenzae* frente a azitromicina y telitromicina y 32 mg/l frente a claritromicina, ningún aislado de la serie fue considerado resistente. El comportamiento de estos tres antimicrobianos fue similar en líneas generales, aunque telitromicina fue más activo con una CIM₉₀ de 2 mg/l, mientras que para azitromicina y claritromicina estos valores fueron de 4 y 16 mg/l, respectivamente.

En nueve cepas (0,9%) de la colección los valores de telitromicina fueron de 4 mg/l, considerados de forma preliminar como intermedios, y esta misma valoración merecieron asimismo 11 cepas para claritromicina (CIM, 16 mg/l) y azitromicina (CIM, 4 mg/l).

Los mecanismos de resistencia de *H. influenzae* a macrólidos y cetólidos no han sido aclarados definitivamente y aunque en el momento actual la categorización de cepas de este microorganismo como resistentes a estos antimicrobianos no es frecuente, no se debe obviar un dato significativo, el importante porcentaje de cepas que en ésta y otras series se pueden catalogar como de sensibilidad intermedia, lo que puede constituir una señal de alerta en la valoración futura de estos antimicrobianos frente a *H. influenzae*.

Como era de esperar, la actividad de los compuestos betalactámicos probados frente a *S. pyogenes* fue excelente. Los valores de CIM₉₀ para penicilina, cefuroxima y cefaclor fueron respectivamente 0,015, 0,03 y 0,25 mg/l, sin encontrar para los dos primeros agentes ninguna cepa para la que la CIM fuese mayor de 0,06 mg/l, lo cual demuestra una vez más la uniforme actividad de estos compuestos frente a *S. pyogenes* y la superior eficacia *in vitro* de penicilina G.

Del mismo modo, en ninguna de las cepa probadas se encontró resistencia frente a las fluoroquinolonas, cuyas CIM₉₀ fueron 1, 1 y 0,25 para ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino, respectivamente.

La actividad de tetraciclina fue también importante, ya que la CIM para la mayoría de los aislados fue $< 0,5$ mg/l, aunque 17 cepas fueron claramente resistentes (CIM $\geq$ 8 mg/l).

El comportamiento del conjunto de cepas frente a macrólidos-lincosamidas variaba según el patrón fenotípico exhibido por cada microorganismo. Del conjunto de las cepas estudiadas, diez de ellas presentaban resistencia a clindamicina y a los tres macrólidos estudiados, representantes de moléculas con anillos lactónicos de 14, 15 y 16 átomos de carbono.

Este patrón de resistencia, que traduce la dimetilación de una base de la subunidad 23S del ARN ribosomal (ARNr), expresa el fenotipo de resistencia MLS_B, que puede manifestarse de forma constitutiva o inducible²³. El resto de las cepas, todas ellas resistentes a claritromicina y azitromicina, se mantenían, sin embargo, sensibles a miocamicina y clindamicina, descartándose en ellas fenómenos de inducción, adscribiéndose por tanto al patrón fenotípico de resistencia referido como fenotipo M, debido a un mecanismo activo de bombeo que expulsa los macrólidos de 14 y 15 átomos de C, pero que respeta a los de 16 y a las lincosamidas²⁴.

La acción de telitromicina fue de gran potencia frente al conjunto de cepas resistentes a eritromicina, pero sensibles a clindamicina, inhibiéndose todas ellas con 0,25 mg/l del cetólido.

Nueve de las 10 cepas con patrón de resistencia MLS_B, aunque presentaban CIM cercanas al punto de corte de telitromicina, se catalogaban como sensibles al cetólido. Solamente para una cepa la CIM del cetólido fue menor de 4 mg/l y en conjunto fue la única considerada como resistente de toda la colección.

Del análisis de todos los datos anteriores se puede comprobar que en las cepas resistentes a eritromicina no se ha modificado su buen comportamiento frente a betalactámicos y fluoroquinolonas, inhibiéndose con valores bajos. De igual forma, el porcentaje de cepas con mecanismos de re-

sistencia a macrólidos debidos a bombeo de expulsión o fenotipos M continúa siendo muy predominante en nuestro medio, siendo las cepas con mecanismos de metilación ribosómica escasas, a la inversa de la tendencia que muestran los aislamientos de *S. pneumoniae*, no modificándose esta circunstancia en los últimos años²⁵.

En consecuencia, podemos deducir que telitromicina se muestra muy activo frente a las cepas con resistencia a macrólidos pertenecientes al fenotipo M, mientras que aquellas con un fenotipo de resistencia MLS_B presentan mayores dificultades al cetólido. Aun así, solamente una cepa de las 203 estudiadas podría considerarse como claramente resistente al mismo, no superando las restantes concentraciones de 2 mg/l.

En resumen, parece que nos hallamos frente a un antimicrobiano que, dirigido concretamente a los patógenos bacterianos respiratorios más frecuentes, ofrece muy buena actividad, obviando en la mayoría de los casos los problemas de resistencia que muchas cepas de estos microorganismos exhiben en la actualidad frente a los antimicrobianos que clásicamente se emplean en estas circunstancias, lo que convierte a telitromicina en un agente sumamente prometedor entre las opciones terapéuticas que podemos disponer en la actualidad.

Bibliografía

- Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000; p. 2128-47.
- Hoban D, Felmingham D. The PROTEKT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infection. J Antimicrobial Chemother 2002;50(Suppl 1):49-59.
- Bisno AL, Stevens DL. *Streptococcus pyogenes* (including streptococcal toxic shock syndrome and necrotizing fasciitis). En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000; p. 2101-17.
- Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. Science 1992;257:1064-73.
- Giovanetti E, Montanari MP, Marchetti F, Varaldo PE. *In vitro* activity of ketolides telithromycin and HMR 3004 against Italian isolates of *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus pneumoniae* with different erythromycin susceptibility. J Antimicrobial Chemother 2000;46:905-8.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically. Sixth Edition. Approved Standard M7-A6 NCCLS, Wayne, PA, USA, 2003.
- Felmingham D, Reinert RR, Hirakata Y, 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 Antimicrobial Chemother 2002;50(Suppl 1):25-37.
- Hoban D, Felmingham D. The PROTEKT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections. J Antimicrobial Chemother 2002;50(Suppl 1):49-59.
- Canton R, Loza E, Morosini MA, Baquero F. Antimicrobial resistance amongst isolates of *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus* in the PROTEKT Antimicrobial Surveillance Programme during 1999-2000. J Antimicrobial Chemother 2002;50(Suppl 1):9-24.
- Baquero F, García-Rodríguez JA, García de Lomas J, Aguilar L, the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrobial resistance of 1113 *Streptococcus pneumoniae* isolates from patients with respiratory tract infection in Spain: results of a 1-year (1996-1997) multicenter surveillance study. Antimicrobial Agents Chemotherapy 1999;43:357-9.
- Oteo J, Alos JI, Gómez-Garcés JL. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in 1999-2000 in Madrid, Spain: a multicenter surveillance study. J Antimicrobial Chemother 2001;47:215-8.
- Baquero F. Evolving resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae*: a link with long-acting macrolide consumption? J Chemotherapy 1999;11(Suppl 1):35-49.
- Chen DK, McGeer A, De Azevedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluorquinolones in Canada. Canadian Bacterial Surveillance Network. N Engl J Med 1999;341:233-9.
- Thornberry C, Ogilvie PT, Holloy HP Jr., Sahm DF. Survey of susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolates to 26 antimicrobial agents: a prospective U.S.A. study. Antimicrobial Agents Chemother 1999;43:2612-23.
- Leclercq R. Overcoming antimicrobial resistance: profile of a new ketolide antibacterial, telithromycin. J Antimicrobial Chemother 2001;48 Topic T1: 9-23.
- Bonnefoy A, Girard A, Agouridas C, Chantot JF. Ketolides lack inducibility properties of MLS_B resistance phenotype. J Antimicrobial Chemother 1997; 40:85-90.
- Doern GV, Bruggemann AB, Pierce G, Holley HP Jr, Rauch A. Antibiotic-resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in the USA in 1994 and 1995 and detection of beta-lactamase positive strains resistant to amoxicillin-clavulanate: Results of a National Multicenter Surveillance Study. Antimicrobial Agents Chemother 1997;41:292-7.
- Aracil B, Gómez-Garcés JL, Alós JI. Sensibilidad de *Haemophilus influenzae* aislados en España a 17 antimicrobianos de administración oral. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003;21:131-6.
- Latorre C, Sanfeliú I. *Haemophilus influenzae*: Características fenotípicas de las cepas aisladas en 12 hospitales catalanes durante un año. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003;21:126-30.
- Felmingham D, Grüneberg RN. The Alexander Project 1996-1997: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections. J Antimicrobial Chemother 2000;45:191-203.
- Hoban DJ, Doern GV, Fluit AC, Roussel-Delvallez M, Jones RN. Worldwide prevalence of antimicrobial resistance for *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. Clin Infect Dis 2001;32(Suppl 2): 81-93.
- García-Rodríguez JA, Baquero F, García de Lomas J, Aguilar L, and the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrobial susceptibility of 1422 *Haemophilus influenzae* isolates from respiratory tract infections in Spain. Results of a 1-year (1996-1997) Multicenter Surveillance Study. Infection 1999;27:265-7.
- Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC. Prevalence of resistance to MLS antibiotics in 20 European university hospitals participating in the European SENTRY Surveillance Programme SENTRY. J Antimicrobial Chemother 1999;43: 783-92.
- Sutcliffe J, Tait-Kamradt A, Wondrack L. *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* resistant to macrolides but sensitive to clindamycin: A common resistance pattern mediated by an efflux system. Antimicrobial Agents Chemother 1998;40:1817-24.
- Alós JI, Aracil B, Oteo J, Torres C, Gómez-Garcés JL and the Spanish Group for the Study of Infection in the Primary health Care Setting. High prevalence of erythromycin-resistant, clindamycin/miocomycin-susceptible (M phenotype) *Streptococcus pyogenes*: results of a Spanish multicenter study in 1998. J Antimicrobial Chemother 2000;45:605-9.