

Telitromicina (Reevaluación)

La telitromicina es un derivado semisintético de la eritromicina A que pertenece a la familia de los ketólidos, una clase de agentes antibacterianos relacionados con los macrólidos. Se realizó una primera evaluación (Pharmakon n.º 1 de 2002), pero debido a la aparición de nueva información relativa a su eficacia y seguridad se ha realizado una reevaluación de su lugar en terapéutica.

INDICACIONES⁽¹⁾

Las indicaciones aprobadas para Telitromicina no han cambiado desde su autorización.

En **pacientes mayores de 18 años:** neumonía adquirida en la comunidad leve o moderada, reagudización de bronquitis crónica, sinusitis aguda, amigdalitis/faringitis, producidas por beta estreptococos del grupo A, como alternativa cuando los antibióticos betalactámicos no son adecuados.

En **pacientes de 12 a 18 años:** amigdalitis/faringitis, producidas por beta estreptococos del grupo A como alternativa cuando los antibióticos betalactámicos no son adecuados.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA⁽¹⁾

Telitromicina inhibe la síntesis de proteínas actuando a nivel del ribosoma.

Espectro antibacteriano:

Es activo frente a: Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes (en Europa la resistencia puede variar entre el 1% - 22%), Streptococcus agalactiae, Estreptococos del grupo Viridans, Estreptococos de los grupos C y G(β hemolíticos) de Lancefield, Staphylococcus aureus eritromicina A-sensible o resistente mediante un mecanismo inducible de tipo MLS_B, Moraxella catarrhalis, Legionella spp, Legionella pneumophila, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Mycoplasma pneumoniae.

Presenta una resistencia intermedia: Haemophilus influenzae y Haemophilus parainfluenzae. No es activo frente a: Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Acinetobacter y Staphylococcus aureus eritromicina A resistente mediante un mecanismo constitutivo.

POSOLOGÍA⁽¹⁾

La dosis recomendada es de 800 mg (2 comprimidos) una vez al día durante 7-10 días en neumonía y 5 días en el resto de indicaciones. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos.

No es necesario ajustar la dosis en ancianos ni en insuficiencia renal leve o moderada ni en insuficiencia hepática. En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) la dosis deberá reducirse a la mitad.

EFICACIA CLÍNICA

Se han realizado 12 ensayos clínicos⁽²⁻¹⁴⁾: 4 en neumonía, 3 en exacerbación de bronquitis crónica, 3 en sinusitis y 2 en faringoamigdalitis (tabla 1). Telitromicina ha demostrado una eficacia similar, sin mejorar significativamente los resultados obtenidos por los fármacos con los que se ha comparado, antibióticos que no han sido en todos los casos los de referencia para las patologías infecciosas evaluadas. Aunque telitromicina parecía presentar poca capacidad para inducir resistencias in vitro, ya han aparecido resistencias cruzadas entre eritromicina y telitromicina en S. pyogenes^(2,15,16).

SEGURIDAD

En los estudios en los que se evaluó telitromicina, los efectos adversos más frecuentes fueron los trastornos gastrointestinales y del sistema nervioso. Aquel que apareció con mayor frecuencia fue diarrea (>=10%)⁽¹⁾.

Las reacciones adversas frecuentes (1-10%) fueron: náuseas, vómitos, dolor gastrointestinal, flatulencia, incremento de enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatasa alcalina), mareo, dolor de cabeza, alteración del sabor, candidiasis vaginal⁽¹⁾.

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado las siguientes reacciones (de frecuencia desconocida)⁽¹⁾: Edema angioneurótico, reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico y trastornos hepato-biliares como pancreatitis, hepatitis severa y fallo hepático.

Estas reacciones hepáticas se observaron durante el tratamiento o inmediatamente después de que éste finalizase.

El 20 de enero de 2006, la versión on-line de la revista Annals of Internal Medicine publicaba un artículo en el que se describían 3 casos de daño hepático grave asociado a la administración de telitromicina. Este artículo motivó una alerta de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) sobre la hepatotoxicidad de telitromicina^(17,18). De los 3 casos descritos, uno mejoró espontáneamente, otro requirió trasplante hepático y el tercero murió. En los 2 últimos pacientes se observó necrosis hepática. En los tres casos, se determinó como probable la asociación con el fármaco, ya que la hepatitis se presentó poco después de tomar telitromicina, y se excluyeron otras causas (infecciones, otros fármacos...) que podían haber provocado dicha reacción.

Aunque en los estudios clínicos realizados con el fármaco se observaron alteraciones hepáticas, estas eran mínimas, pero más comunes en el grupo de telitromicina en 6 estudios⁽¹⁸⁾.

Tabla 1. Ensayos clínicos

Ensayo	Tratamiento	N.º Pacientes	% Curación clínica	Diferencia (IC 95%)
NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD				
Hagberg L et al ⁽³⁾	TELI 800 mg q.d. x 10 días AMOXI 1000 mg t.i.d. x 10 días	149 152	94,6% 90,1%	4,5 [-2,1 a 11,1]
Pullman J et al ⁽⁴⁾	TELI 800 mg q.d. x 7-10 días TROVA (*) 200 mg q.d. x 7-10 días	80 86	90% 94,2%	-4,2 [-13,6 a 5,2]
Dunbar LM et al ⁽⁵⁾	TELI 800 mg q.d. x 10 días CLARIT 500 mg b.i.d. 10 días	162 156	88,3% 88,5%	-0,2 [-7,8 a 7,5]
Tellier G et al ⁽⁶⁾	TELI 800 mg q.d. x 5 días TELI 800 mg q.d. x 7 días CLARIT 500 mg b.i.d. 10 días	159 161 146	89,3% 88,8% 91,8%	-2,5 [-9,7 a 4,7] -3 [-10,2 a 4,3]
EXACERBACIÓN DE BRONQUITIS CRÓNICA				
Aubier M et al ⁽⁷⁾	TELI 800 mg q.d. x 5 días AMOXI/CLAV 500/125mg t.i.d. x 10 días	115 112	86,1% 82,1%	4 [-6,4 a 14,3]
Zervos MJ et al ⁽⁸⁾	TELI 800 mg q.d. x 5 días CEFUR 500 b.i.d. x 10 días	140 142	86,4% 83,1%	3,3 [-5,7 a 12,4]
Fogarty C et al ⁽⁹⁾	TELI 800 mg q.d. x 5 días CLARIT 500 mg b.i.d. 10 días	225 231	85,8% 89,2%	-3,4 [-9,9 a 3,1]
SINUSITIS				
Luterman M et al ⁽¹⁰⁾	TELI 800 mg q.d. x 5 días TELI 800 mg q.d. x 10 días AMOXI/CLAV 500/125mg b.i.d. x 10 días	146 140 137	75,3% 72,9% 74,5%	0,9 [-9,9 a 11,7] -1,6 [-12,7 a 9,5]
Buchanan et al ⁽¹¹⁾	TELI 800 mg q.d. x 5 días CEFUR 250 b.i.d. x 10 días	189 89	85,2% 82%	3,2 [-7,1 a 13,4]
Ferguson et al ⁽¹²⁾	TELI 800 mg q.d. x 5 días MOXI 400 mg q.d. x 10 días	135 137	87,4% 86,9%	0,5 [-8,1 a 9,2]
FARINGITIS/ AMIGDALITIS				
Ragnar Norrby S et al ⁽¹³⁾	TELI 800 mg q.d. x 5 días PENIC V 500 mg t.i.d. x 10 días	115 119	94,8% 94,1%	0,7 [-6 a 7,4]
Quinn J et al ⁽¹⁴⁾	TELI 800 mg q.d. x 5 días CLARIT 250 mg b.i.d. 10 días	150 135	92,7% 91,1%	1,6 [-5,5 a 8,6]

IC= intervalo de confianza; q.d.: una vez al día; b.i.d.: dos veces al día; t.i.d.: tres veces al día; TELI: telitromicina; AMOXI: Amoxicilina; TROVA (*): Trovafloxacin (retirado del mercado); CLARIT: Claritromicina; AMOXI/CLAV: Amoxicilina-clavulánico; CEFUR: Cefuroxima-axetil; MOXI: Moxifloxacino; PENIC V: Penicilina V.

Principio activo	Presentación	PVP (€)	Posología	Coste tto. (€)	Fecha de comercialización	Enero 2002
Telitromicina	KETEK® 400 mg 10 comp	33,66	800 mg/día, 5 días 800 mg/día, 10 días	33,66 67,32	Fecha de evaluación	Diciembre 2001
Claritromicina	Claritromicina EFG 500 mg 14, 21 comp Claritromicina EFG 250 mg, 12 comp	22,39/33,59* 11,95*	500 mg/12 h, 14 días 250 mg/12 h, 10 días	55,98 23,90	Fecha de reevaluación	Mayo 2006
Amoxicilina-Clavulánico	Augmentine plus 1 g 28, 40 comp Amoxicilina-Clav. 500/125 mg 12,24 comp	18,33/26,18 4,1/8,19*	1 g/6,2,5/8 h, 14 días 500 mg/125/8 h, 10 días	36,66 12,29	Procedimiento de autorización	Centralizado
Amoxicilina	Amoxicilina EFG 1 g, 24 comp Amoxicilina EFG 500 mg 12, 24 comp	6,79* 3,43*	1 g/8 h, 14 días 500 mg/8 h, 10 días	13,58 6,86	Condiciones de dispensación	Con receta médica
Fenoximetil penicilina	Penilevel 250 mg, 30 sobres	5,18	500 mg/8 h, 10 días	10,36		

Fuente: Nomenclador Digitalis. Instituto de Gestión Sanitaria. Agosto 2006.
*Precio de referencia.



No aporta ventajas

- Telitromicina presenta una eficacia equivalente a los antibióticos con los que se ha comparado en los ensayos clínicos publicados en neumonía, exacerbación de bronquitis crónica, sinusitis y faringoamigdalitis.
- La publicación reciente de tres casos de daño hepático grave asociados a la administración de telitromicina la sitúa en una posición desfavorable respecto a otros antibióticos.
- Se recomienda continuar utilizando los antibióticos considerados de elección.

BIBLIOGRAFÍA

- Ficha técnica de Telitromicina: Ketek®. Laboratorio Aventis Pharma, SA. Marzo 2006.
- European Public Assessment Report (EPAR). Ketek. Scientific discussion. London (UK): The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for Proprietary Medicinal Products; 2006.
- Hagberg L, Torres A, van Rensburg D, Leroy B, Rangaraju M, Rueth E. Efficacy and tolerability of once-daily telithromycin compared with high dose amoxicillin for treatment of community acquired pneumonia. Infection 2002;30:378-86.
- Pullman J, Champlin J, Vrooman PS. Efficacy and tolerability of once daily oral therapy with telithromycin compared with trovafloxacin for the treatment of community acquired pneumonia in adults. Int J Clin Pract 2003;57(5):377-84.
- Dunbar LM, Hassman MD, Tellier G. Efficacy and tolerability of once daily oral telithromycin compared with clarithromycin for the treatment of community acquired pneumonia in adults. Clin Ther 2004;26:48-62.
- Tellier G, Niedermaier MS, Nusrat R, Patel M, Lavin B. Clinical and bacteriological efficacy and safety of 5 and 7 day regimens of telithromycin once daily compared with a 10 day regimen of clarithromycin twice daily in patients with mild to moderate community-acquired pneumonia. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2004;54:515-23.
- Aubier M, Aldons PM, Leak A, McKeith DD, Leroy B, Rangaraju M et al. Telithromycin is as effective as amoxicillin/clavulanate in acute exacerbations of chronic bronchitis. Respir Med 2002;94(11):862-71.
- Zervos MJ, Heyder AM, Leroy B. Oral telithromycin 800 mg once daily for 5 days versus cefuroxime-axetil 500 mg twice daily for 10 days in adults with acute exacerbations of chronic bronchitis. Journal of International Medical Research 2003;31:157-69.
- Fogarty C, Wet R, Mandell L, Chang J, Rangaraju M, Nusrat R. Five-day telithromycin once daily is as effective as 10 day clarithromycin twice daily for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis and is associated with reduced health care resource utilization. Chest. 2005;128(4):1980-8.
- Luterman M, Tellier G, Lasko B, Leroy B. Efficacy and tolerability of telithromycin for 5 or 10 days vs amoxicillin/clavulanic acid for 10 days in acute maxillary sinusitis. Ear Nose and Throat Journal. 2003;82:576-90.
- Buchanan PP, Stephens TA, Leroy B. A comparison of the efficacy of telithromycin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute bacterial maxillary sinusitis. American Journal of Rhinology. 2003;17:369-77.
- Ferguson BJ, Guzzetta RV, Spector SL, Hadley J. Efficacy and safety of oral telithromycin once daily for 5 days versus moxifloxacin once daily for 10 days in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 2004;131:207-14.
- Ragnar Norrby S, Rabie WJ, Bacart P, Mueller O, Leroy B, Rangaraju M et al. 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;33:883-90.
- Quinn J, Ruoff GE, Ziter PS. 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.
- Malhotra-Kumar S, Lammens C, Chapelle S, Wijdooghe M, Piessens J, Van Herck K et al. Macrolide-resistant telithromycin resistant streptococcus pyogenes. Belgium 1999-2003. Emerging Infectious Diseases. 2005;11(6):939-42.
- González JJ, Andreu A. Sensibilidad a antimicrobianos del estreptococo del grupo B de transmisión vertical. Estudio multicéntrico. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2004;22(5):286-91.
- Información sobre seguridad de telitromicina (Ketek). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- Clay KD, Hanson JS, Pope SD, Rissmiller RW, Purdum PP, Banks PM. Brief communication: severe hepatotoxicity of telithromycin: three case reports and literature review. Annals of Internal Medicine on line: http://www.acponline.org/journals/annals/hepatotoxicity.htm.



Mejora terapéutica importante



Utilidad eventual



Mejora en posología y eficiencia



No aporta ventajas



Información insuficiente

Comité de Redacción: Lourdes Asensio, Mercedes Aza, M.ª José Buisán, Gonzalo Casañal, M.ª Concepción Celaya, Ana Clemente, Francisco José Domínguez, María Elfa, Begoña Escalante, Javier Garjón, Julián Gómez, María Juyol, Carmen Labarta, M.ª Jesús Lallana, Javier Valdepérez.

Edita: Servicio Aragonés de Salud. Dirección de Coordinación Asistencial. D.L. TE-52-2000 - ISSN: 1578-6927

- Para consultas, sugerencias o aportaciones, dirigirse al farmacéutico de Atención Primaria o a la siguiente dirección de correo: informacion@aragon.es.
- Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Instituto Catalán de la Salud, País Vasco, Aragón y Navarra.
- La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.
- Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.