

Estudio de la actividad comparativa *in vitro* de telitromicina en patógenos respiratorios adquiridos en la comunidad en 13 centros clínicos chilenos

María T Ulloa F^{1a}, Rossanna Camponovo C², Alejandra Fernández V³, Patricia García C⁴, Valeria Prado J¹, Patricia González A⁵, Pamela Rojas S⁶, Jaime Inostroza S^{7b}, Mónica Lafourcade R⁸, Liliana Aguilera A^{9a}, Lorena Porte T¹⁰, Carolina Cruz P¹¹, Alejandro Joyas M^{12a}, Berta Alcaide L^{13a}, María E Pinto C¹, María S Giglio M^{14a}.

In vitro activity of telithromycin against community acquired respiratory pathogens

Background: Telithromycin is a new ketolide antimicrobial, that can be useful for the treatment of respiratory infections. **Aim:** To compare *in vitro* activity of telithromycin against respiratory pathogens, isolated in outpatient clinics. **Material and methods:** Two hundred eighty strains isolated from patients with respiratory infections, were studied. The strains studied were *S pneumoniae*, penicillin sensitive (SPNS:57); intermediate (SPNI:35), resistant (SPNR:25); *S pyogenes* (SP:57); *H influenzae* (HIN 51); *M catarrhalis* (MC:25) and *S aureus* meticillin sensitive (SAUS:30). Minimal inhibitory concentration (MIC) by broth microdilution was studied for telithromycin and levofloxacin in all strains. Other antimicrobials studied, but not in all strains were erythromycin, clindamycin, trimetoprim sulphamethoxazole, oxacillin, amoxicillin-clavulanic acid and cefuroxime. **Results:** All strains were sensible to telithromycin at a concentration ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$. MIC 90 and its range for SPNS was 0.03 $\mu\text{g/ml}$ ($\leq 0.004-0.12$), for SPNI was 0.03 $\mu\text{g/ml}$ ($\leq 0.004-0.25$), for SPNR was 0.06 $\mu\text{g/ml}$ ($\leq 0.004-0.25$), for HIN was 2 $\mu\text{g/ml}$ (0.12-4), for SP was 0.5 $\mu\text{g/ml}$ ($\leq 0.004-2$), for MC was 0.5 $\mu\text{g/ml}$ (0.06-2) and for SAU was 0.25 $\mu\text{g/ml}$ (0.06-0.25). **Conclusions:** All studied pathogens were sensible to telithromycin *in vitro*. This antimicrobial is an alternative for the treatment of community acquired respiratory infections (Rev Méd Chile 2005; 133: 419-25).

(Key Words: Bacterial sensitivity tests; Ketolides; Respiratory tract infections; Telithromycin)

Recibido el 26 de abril, 2004. Aceptado en versión corregida el 3 de marzo, 2005.

Financiamiento: Laboratorio Aventis Pharma.

¹Programa de Microbiología-Micología, Facultad de Medicina Universidad de Chile; ²Laboratorio Integramédica; ³Hospital del Salvador; ⁴Hospital Clínico Universidad Católica de Chile; ⁵Hospital Dr. Sótero del Río; ⁶Hospital Higuera de Talcahuano; ⁷Hospital Regional de Temuco; ⁸Hospital San Juan de Dios; ⁹Hospital Roberto del Río; ¹⁰Hospital Clínico Universidad de Chile; ¹¹Hospital Regional de Valdivia; ¹²Hospital Gustavo Fricke; ¹³Clínica Antofagasta; ¹⁴Aventis Pharma.

^aTecnólogo Médico MsCs.

^bBioquímico PhD.

Correspondencia a: TM. María Teresa Ulloa F, MsCs. Programa de Microbiología y Micología, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Independencia 1027, Clasificador 7, Independencia, Santiago-Chile. Fonos: 56-2-6786157-6786650. E mail: mtulloa@med.uchile.cl

Las infecciones del tracto respiratorio son una de las principales causas de mortalidad en el mundo; dentro de las causas bacterianas, los principales patógenos son: *S pneumoniae*, *H influenzae*, *S aureus*, *M catarrhalis* y *S pyogenes*. En menor proporción, patógenos atípicos como *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila*¹.

Los patógenos más frecuentes del tracto respiratorio han adquirido resistencia a betalactámicos, macrólidos y lincosamidas, tanto a nivel nacional como mundial^{2,3}, por ello, la industria farmacéutica ha desarrollado nuevas moléculas para enfrentar estos microorganismos, una de ellas es telitromicina. Perteneció a una nueva subclase de antimicrobianos de la familia de macrólidos-lincosamidas-estreptograminas, denominados ketólidos.

La principal característica química de la telitromicina es la ausencia de L-cladinoso en el anillo lactano, considerada durante largo tiempo esencial para la actividad antibacteriana, que fue removida y reemplazada por una función keto en la posición 3. Este grupo le confiere estabilidad en medio ácido, no induce resistencia MLS_B y es activo contra la mayoría de las cocáceas gram positivas que contiene el gen *erm*. Se adicionó, además, un grupo metoxi en posición 6, que junto con el grupo keto impide la ketalización interna que perjudica la absorción y ayuda a mantener la estabilidad del medio ácido y, finalmente, se adicionó una cadena lateral aromática en C11-C12, lo que conduce a una óptima actividad antibacteriana y aumenta su fijación al ribosoma bacteriano, que es diez veces mayor que la eritromicina A en las cepas susceptibles a los macrólidos y 20 veces mayor cuando se combina con la función 3 keto del anillo lactano. La cadena lateral de arilaquil (grupo aromático unido a cadena de hidrocarburo), fijada en el residuo de C11-C12 carbamato, es responsable de características innovadoras *in vitro*, modo de acción, farmacocinética, farmacodinamia y buena entrada intracelular⁴⁻⁷.

En 1987 se describió por primera vez resistencia a penicilina en *S pneumoniae* en Chile, lo cual fue en 4,5% de las cepas estudiadas, no habiéndose detectado cepas resistentes a macrólidos⁸. Sin embargo, en 2000 se reportó 13,2% de resistencia a penicilina, 5,9% a cefotaxima y 15% a eritromicina particularmente entre las cepas con sensibilidad disminuida a penicilina⁹.

S pyogenes continúa siendo sensible a penicilina, pero su susceptibilidad a macrólidos ha sido variable en el tiempo con porcentajes que van de 0,5% en 1996¹⁰ hasta 7,2% en 1999^{11,12}. Esta disminución en la sensibilidad se ha observado también en azálidos, tetraciclinas, clindamicina y trimetoprim-sulfam.

En Estados Unidos de Norteamérica (USA) y en Europa se ha demostrado que telitromicina tiene una actividad sobre *Haemophilus influenzae* superior a la de macrólidos y es activa frente a *Moraxella catarrhalis*, *S pneumoniae* y *S pyogenes* así como en bacterias responsables de las neumonías atípicas (*Legionella spp*; *Chlamydia pneumoniae*; *Chlamydia psittaci*; *Mycoplasma pneumoniae* y *Coxiella burnetii*)^{4,13-18}.

El objetivo de este estudio fue comparar la actividad *in vitro* de telitromicina con otros antimicrobianos en patógenos respiratorios, aislados de muestras clínicas, en diversos centros clínicos chilenos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 280 cepas (entre abril 2001 y septiembre 2002), de pacientes con infecciones respiratorias altas y bajas, incluyendo sólo una cepa por paciente. Las cepas fueron aisladas en los siguientes centros clínicos: Laboratorio Microbiología Integrada (37 cepas), Hospital del Salvador (34 cepas), Hospital Clínico Universidad Católica de Chile (30 cepas), Facultad de Medicina, Universidad de Chile (30 cepas), Hospital Dr. Sótero del Río (27 cepas), Hospital Higuera de Talcahuano (27 cepas), Hospital Regional de Temuco (26 cepas), Hospital Roberto del Río (20 cepas), Hospital San Juan de Dios (18 cepas), Hospital Clínico Universidad de Chile (9 cepas), Hospital Regional de Valdivia (8 cepas), Hospital Gustavo Fricke (8 cepas) y Clínica Antofagasta (6 cepas). El tipo de muestras de las que fueron aisladas las cepas, se describe en la Tabla 1. Las especies, resistotipos y número de cepas analizados fueron: *S pneumoniae* penicilina sensible (SPNS:57); intermedio (SPNI:35) resistente (SPNR:25); *S pyogenes* (SP:57); *H influenzae* (HIN:51), *M catarrhalis* (MC:25) y *S aureus* metilicina sensible (SAUS:30). En cada centro se determinó la sensibilidad a telitromicina, además de los antimicrobianos de rutina por difusión en agar, según las normas del *National Committee for*

Tabla 1. Distribución de 280 cepas aisladas de pacientes con infección respiratoria, según fuente de aislamiento

Muestra	SPN	SP	SAU	HIN	MC
Expectoración	26		10	10	13
Secreción faríngea		57			
Hemocultivo	28		1		
Lavado broncoalveolar	7		1	6	1
Secreción ocular	13		3	10	
Secreción ótica por timpanocentesis	5		4	7	
Líquido pleural	2		2		
Secreción sinusal por punción	13		6	5	5
Secreción bronquial	18		3	10	5
Secreción traqueal	5			3	1
Total	117	57	30	51	25
			280 Cepas		

Tabla 2. Actividad de telitromicina frente a diferentes microorganismos

Especie/resistotipo*	(n)	CIM 90	Rango (µg/ml)
<i>S pneumoniae</i> /SPNS	(57)	0,03	(≤0,004-0,12)
<i>S pneumoniae</i> /SPNI	(35)	0,03	(≤0,004-0,25)
<i>S pneumoniae</i> /SPNR	(25)	0,06	(≤0,004-0,25)
<i>S pyogenes</i>	(57)	0,5	(≤0,004-2)
<i>H influenzae</i>	(51)	2	(0,12-4)
<i>M catarrhalis</i>	(25)	0,5	(0,06-2)
<i>S aureus</i>	(30)	0,25	(0,06-0,25)

*SPNS: *S pneumoniae* Penicilina Sensible, SPNI: *S pneumoniae* Penicilina Intermedia SPNR: *S pneumoniae* Penicilina Resistente.

Clinical Laboratory Standards (NCCLS)¹⁸. Las cepas fueron derivadas al Programa de Microbiología-Micología, de la Universidad de Chile, donde se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) por microdilución en caldo (PML Microbiologicals®) a telitromicina y levofloxacina a todas ellas; penicilina, eritromicina, clindamicina y trimetoprim-sulfa a *S pneumoniae* (SPN) y SP; oxacilina, eritromicina, clindamicina y trimetoprim-sulfa a SAU y ampicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, trimetoprim-sulfa y cefuroxima a HIN. Se determinó beta lactamasa por método de cefinasa a HIN y MC.

Se usaron controles de calidad de la *American Type Culture Collection* (ATCC) *S aureus* ATCC 29213, *S aureus* ATCC 25923, *S pneumoniae* ATCC 49619, *H influenzae* ATCC 49247. Los puntos de corte para los diferentes microorganismos fueron

los aprobados por la NCCLS. Los valores utilizados para telitromicina fueron: *S pneumoniae*, *S aureus* y *S pyogenes*, sensible ≤1,0 µg/ml, intermedia 2,0 µg/ml, resistente ≥4,0 µg/ml, *H influenzae* sensible ≤4,0 µg/ml, intermedia 8,0 µg/ml, resistente ≥16 µg/ml¹⁸⁻²⁰. No existiendo punto de corte para *M catharrhalis*, se consideró sensible ≤2 µg/ml, intermedia 4 y resistente >8 µg/ml¹².

RESULTADOS

Todas las cepas de *S pneumoniae*, *S pyogenes*, *H influenzae*, *M catharrhalis* y *S aureus* estudiadas fueron sensibles a telitromicina, registrándose los valores de CIM 90 y su rango respectivo (µg/ml) en la Tabla 2. En la Tabla 3a, se observa que de

Tabla 3. Susceptibilidad de 117 cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas del tracto respiratorio a diversos antimicrobianos

Tabla 3a. Cepas de <i>S pneumoniae</i> sensibles a penicilina (n=57)			
Antimicrobiano	% susceptibilidad	CIM 50-CIM 90 µg/ml	Rango de susceptibilidad µg/ml
Clindamicina	98,3	0,03-0,12	0,03-2
Trimetoprim-sulfa	57,8	4-8	0,12-8
Levofloxacino	100,0	0,5-1	0,5-1
Eritromicina	89,5	0,03-0,06	0,03-16
Telitromicina	100,0	0,008-0,03	≤0,004-0,12
Tabla 3b. Cepas de <i>S pneumoniae</i> con resistencia intermedia a penicilina (n=35)			
Antimicrobiano	% susceptibilidad	CIM 50-CIM 90 µg/ml	Rango de susceptibilidad µg/ml
Clindamicina	94,2	0,03-0,06	0,03-16
Trimetoprim-sulfa	48,6	0,5-4	0,12-8
Levofloxacino	100,0	0,5-1	0,5-1
Eritromicina	68,6	0,06-8	0,03-64
Telitromicina	100,0	0,008-0,03	≤0,004-0,25
Tabla 3c. Cepas de <i>S pneumoniae</i> resistentes a penicilina (n=25)			
Antimicrobiano	% susceptibilidad	CIM 50-CIM 90 µg/ml	Rango de susceptibilidad µg/ml
Clindamicina	100	0,06-0,12	0,03-0,12
Trimetoprim-sulfa	56	0,25-8	0,12-8
Levofloxacino	100	0,5-1	0,5-2
Eritromicina	64	0,03-16	0,03-64
Telitromicina	100	0,008-0,06	≤0,004-0,25

las 57 cepas de *S pneumoniae* sensibles a penicilina, 89,5% presentaron sensibilidad a eritromicina, 57,8% a trimetoprim-sulfa y 100% a levofloxacino y telitromicina. De las 35 cepas con sensibilidad intermedia a penicilina, se destaca que 68,6% fueron sensibles a eritromicina, 48,6% a trimetoprim-sulfa y 100% a levofloxacino y telitromicina (Tabla 3b). De las 25 cepas resistentes

a penicilina, 64% y 56% fueron sensibles a eritromicina y trimetoprim-sulfa, respectivamente y todas fueron sensibles a levofloxacino y telitromicina (Tabla 3c).

S pyogenes fue 100% sensible a penicilina, levofloxacino y telitromicina; 93% y 89,5% a clindamicina y eritromicina, respectivamente (Tabla 4). *H influenzae* presentó una sensibilidad de

80,4% a ampicilina. Las 10 cepas resistentes a ampicilina fueron β -lactamasa positiva y 100% de las cepas fueron sensibles a amoxicilina-ácido clavulánico y cefuroxima y telitromicina (Tabla 5). Noventa y cinco por ciento de las cepas de *Moraxella catarrhalis* fue resistente a ampicilina y betalactamasa positiva. Todas las cepas fueron sensibles a telitromicina y levofloxacina. Las cepas de *S aureus* metilino sensible fueron 100% sensibles a telitromicina y levofloxacina, 98% a trimetoprim sulfá y clindamicina y 60% sensible a eritromicina.

DISCUSIÓN

Las infecciones respiratorias bacterianas asociadas a patógenos adquiridos en la comunidad son un problema global, tanto por la morbilidad, como por la creciente resistencia antimicrobiana. Los patógenos más prevalentes en estas infecciones

siguen siendo *S pneumoniae*, *H influenzae*, *S pyogenes*, *M catarrhalis* y *S aureus*.

Se han descrito, en el extranjero, numerosos mecanismos de resistencia antimicrobiana de estos patógenos. Así, el desarrollo de nuevos fármacos representa un desafío constante. En otro ámbito, en muchas ocasiones estos cuadros requieren un antimicrobiano de uso oral, especialmente en pacientes que son ambulatorios.

Estudios nacionales indican una situación similar a lo publicado en el extranjero, respecto de cifras crecientes de resistencia de estos patógenos a los antimicrobianos de uso habitual, especialmente *S pneumoniae*, que en los últimos años se destaca por su severidad e incidencia en nuestro medio⁸⁻¹¹. Otro agente importante corresponde a *H influenzae*, sin embargo, éste no ha sido tan estudiado desde el punto de vista de la resistencia.

Telitromicina ha mostrado tener buena actividad *in vitro* frente a estos patógenos. Las cepas incluidas en nuestro estudio representan centros relevantes de

Tabla 4. Susceptibilidad de 57 cepas de *S pyogenes* aislados de secreción faríngea a diversos antimicrobianos

Antimicrobiano	% susceptibilidad	CIM 50 -CIM 90 µg/ml	Rango de susceptibilidad µg/ml
Penicilina	100,0	0,06-006	0,015-0,12
Clindamicina	93,0	0,06-0,12	0,03-32
Levofloxacino	100,0	0,5-1,0	0,12-2
Eritromicina	89,5	0,03-0,06	0,03-16
Telitromicina	100,0	0,015-0,5	≤0,004-2

Tabla 5. Susceptibilidad de 51 cepas de *H influenzae* aislados del tracto respiratorio a diversos antimicrobianos

Antimicrobiano	% susceptibilidad	CIM 50-CIM 90 µg/ml	Rango de susceptibilidad µg/ml
Ampicilina	80,4	32	0,015-32
Amoxicilina/ácido clavulánico	100,0	0,5-1	0,006-4
Cefuroxima	100,0	0,5-1	0,015-1
Cloranfenicol	96,1	0,5-1	0,25-32
Trimetoprim sulfá	65,0	0,25-8	0,06-32
Levofloxacino	100,0	0,015-0,12	0,015-2
Telitromicina	100,0	2-2	0,12-4

nuestro país, aisladas de una amplia gama de manifestaciones clínicas del tracto respiratorio.

Las 280 cepas estudiadas resultaron ser sensibles a telitromicina con una CIM ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$, cifras que son similares a las anteriormente publicadas. Balfour et al, Bryskier y otros investigadores, han publicado que telitromicina es 2 a 5 veces más activa que claritromicina contra cocáceas gram positivas sensibles a eritromicina, tanto en *Staphylococcus*, *S pneumoniae* y *S pyogenes*^{4,6}. Un hecho relevante es que telitromicina en *S pneumoniae* es activa independiente de su susceptibilidad a penicilina y eritromicina²¹⁻²³. Nuestros resultados avalan esta observación, reflejada en una CIM 90 baja, independiente del resistotipo. La CIM 90 de las cepas de SPNS y SPNI fue de 0,03 $\mu\text{g/ml}$ y las cepas de SPNR presentaron una CIM 90 de 0,06 $\mu\text{g/ml}$. Todas las cepas de *S pyogenes* siguen siendo sensibles a penicilina, no así a macrólidos, en que hay cepas resistentes que se han asociado con el consumo del antibiótico^{10-12,22,23}. Las cepas de *S pyogenes* estudiadas en esta serie, 100% fueron sensibles a telitromicina con CIM 50 de 0,015 $\mu\text{g/ml}$ y CIM 90 de 0,5 $\mu\text{g/ml}$, a diferencia de la sensibilidad a eritromicina que fue de 89,5%, con rangos de CIM 50 y CIM 90 de 0,03 y 0,06 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente (Tabla 3). Los mecanismos de resistencia para eritromicina en este tipo de cepas en nuestro país, han sido analizados por Palavecino y cols, no encontrándose diferencias con las cepas estudiadas en otros países¹¹. La incorporación de la vacuna anti-*Haemophilus influenzae* tipo b, en nuestro país, en el esquema de vacunación nacional vigente, ha reducido drásticamente la presencia de este agente, sin embargo los HIN no capsulados siguen siendo aislados con gran frecuencia en las infecciones respirato-

rias^{13,14}. La actividad *in vitro* de telitromicina para *Haemophilus influenzae* ha sido probada en un gran número de cepas a nivel mundial. Los rangos de CIM 50 fluctúan desde 0,25 a 2 $\mu\text{g/ml}$ y CIM 90 desde 0,5 a 4 $\mu\text{g/ml}$ ^{4,13,14}. En nuestro estudio, HIN presentó una CIM 90 de 2 $\mu\text{g/ml}$, siendo todas las cepas sensibles. Con respecto a las cepas de HIN resistentes a ampicilina en todas ellas se detectó la presencia de β lactamasa.

Noventa por ciento de los aislamientos de *Moraxella catharralis* producen β lactamasa. La actividad *in vitro* de telitromicina tiene rangos de CIM 90 entre 0,03 y 0,5 $\mu\text{g/ml}$. Esto concuerda con los valores obtenidos en nuestro estudio, tanto en la producción de β lactamasa 95% como la CIM 90 a telitromicina de 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ^{4,13,14}.

Para *Staphylococcus aureus* con diferentes patrones de resistencia a meticilina y eritromicina, telitromicina ha demostrado una buena actividad *in vitro* con rangos de CIM 50 entre 0,06 y 0,12 $\mu\text{g/ml}$ y CIM 90 con rangos entre 0,12 y 0,25 $\mu\text{g/ml}$ ⁴. En nuestro estudio, los valores obtenidos fueron entre 0,06 y 0,25 $\mu\text{g/ml}$. La constante variación de la resistencia de los agentes etiológicos bacterianos a los antimicrobianos requiere información que puede servir como base para la aplicación de la terapia empírica a nivel local. Telitromicina aparece como una buena alternativa antimicrobiana en el manejo terapéutico de la infección respiratoria de la comunidad, especialmente *S pneumoniae*²⁴⁻²⁶.

Los datos obtenidos de este estudio adquieren relevancia, considerando que no siempre es posible contar con el diagnóstico etiológico de la IR, especialmente neumonía. Por lo tanto, es necesario contar con la información local al momento de la decisión terapéutica.

REFERENCIAS

1. BAQUERO F, BARRETT JF, COURVALIN P, MORRISSEY I, PIDDOCK L, NOVICK WJ. Epidemiology and mechanisms of resistance among respiratory tract pathogens. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4(S2): 19-26.
2. GIGLIO M, PORTE L, HERVE B, ULLOA MT. Susceptibilidad *in vitro* de patógenos respiratorios a levofloxacina y otros antimicrobianos. *Rev Chil Infect* 2000; 17: 18-24.
3. NAGAL KN, APPELBAUM P, DAVIES T, KELLY L, HOELLMAN D, TAMBIC A ET AL. Susceptibilities to Telithromycin and Six other Agents and Prevalence of Macrolide Resistance due to L4 ribosomal Protein Mutation among 992 Pneumococci from 10 Central and Eastern European Countries. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 371-7.
4. BALFOUR JA, FIGGITT DP. Telithromycin. *Drugs* 2001; 61: 815-29; discussion 830-1.

5. Douthwaite S, Hansen L, 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: 183-93.
6. BRYSKIER A. Ketolides-telithromycin, an example of a new class of antibacterial agents. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 661-9.
7. DENIS A, AGOURIDAS C, AUGER JM, BENEDETTI Y, BONNEFOY A, BRETIN F ET AL. Synthesis and antibacterial activity of HMR 3647. A new ketolide highly potent against erythromycin-resistant and susceptible pathogens. *Bioorg Med Chem Lett* 1999; 9: 3075-80.
8. JULIET C, GIGLIO MS, CAMPONOVO R. Sensibilidad de *S pneumoniae* y su importancia clínica. *Rev Méd Chile* 1987; 115: 852-7.
9. GONZÁLEZ P. Vigilancia de la resistencia a antimicrobianos. *Rev Chil Infect* 2002; 19 (S2): 135-9.
10. GIGLIO MS, ROBLES M, RIOSECO ML, VIDAL A, SEGOVIA L. *Streptococcus pyogenes*: *in vitro* susceptibility to several antimicrobials two date periods. *Rev Méd Chile* 1996; 124: 715-9.
11. PALAVECINO EL, RIEDEL I, BERRÍOS X, BAJAKSOUZIAN S, JONSON D, KAPALNE ET AL. Prevalence and Mechanisms of macrolide resistance in *Streptococcus pyogenes* in Santiago, Chile. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 339-41.
12. VINAGRE C, CIFUENTES M, VALDIVIESO F, OJEDA A, PRADO V. Emergencia de resistencia a macrólidos en *Streptococcus pyogenes*. *Rev Méd Chile* 1999; 127: 1447-52.
13. 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: 49-59.
14. WOITTON M, BOWKER KE, JANOWSKA A, HOLT HA, MAC GOWAN AP. *In Vitro* activity of HMR 3647 against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and *B haemolytic streptococci*. *J Antimicrob Chemother* 2002; 44: 445-53.
15. BIEDENBACH D, BARRETT M, JONES RN. Comparative antimicrobial activity and kill curve investigations of novel ketolide antimicrobial agents (HMR 3004 and HMR 3647) tested against *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. Report USA 7967004/586. October 1997.
16. CASELLAS JM, VISSER M, MAC DOUGALL N, COCO B, TOME G, GLIOSCA L, GRUPO COLABORATIVO DE TELITROMICINA DEL CONO SUR. Multicenter study in southern South America of the *in vitro* activity of telithromycin in strains with defined resistance phenotypes isolated from community-acquired respiratory infections. *Rev Esp Quimioter* 2001; 14: 269-74.
17. LECLERQ R. Overcoming antimicrobial resistance: profile of a new ketolide antibacterial, telithromycin. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 9-23.
18. PANKUCH GA, VISALLI MA, JACOBS MR. 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: 624-30.
19. NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing: Fourteenth Informational Supplement. M100-S14, vol. 24 (1); 2004. NCCLS. Villanova, Pa. USA.
20. BARRY ALK, FUCHS PC, BROWN SD. Interpretative criteria and quality control parameters for telithromycin disc diffusion susceptibility tests. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 121-5.
21. DABERNAT H, SEGUY M, DELMAS C. *In vitro* activity of telithromycin against *Haemophilus influenzae*. *Pathol Biol* 2002; 50: 58-62.
22. FARRELL D, MORRISSEY I, BAKKER S, FELMINGHAM D. Molecular characterization of macrolide resistance mechanisms among *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* isolated from the PROTEKT 1999-2000 study. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 39-47.
23. JALAVA J, KATAJA J, SEPPALA H, HUOVINEM P. *In vitro* activities of the Novel Ketolide Telithromycin (HMR 3647) against Erythromycin-Resistant *Streptococcus* Species. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 789-93.
24. FUCHS P, BARRY A, BROWN S. *In vitro* activity of telithromycin against *Streptococcus pneumoniae* resistant to other antibiotics, including cefotaxime. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 399-401.
25. FELMINGHAM D, ZHANEL G, HOBAN D. Activity of the Ketolide antibacterial telithromycin against typical community-acquired respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 33-42.
26. ZHANEL GG, HOBAN D. Ketolides in the treatment of respiratory infections. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 277-97.