



Correspondencia

Oscar Caberlotto
Servicio de Neumonología
Hospital Cetrángolo
Italia 1750
Vicente López - CP: 1602
ocaber@intramed.net.ar

Recibido: 18/01/2008 - Aceptado: 15/02/2008

Fluoroquinolonas respiratorias como antibiótico de primera línea en neumonía adquirida en la comunidad, posición a favor[#]

Autores Oscar Caberlotto¹, Antoni Torres²

¹Jefe de Clínica, Servicio de Neumonología, Hospital Cetrángolo, Vicente López, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

²Jefe de Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria. Hospital Clínic de Barcelona. Universidad de Barcelona. CIBERES.

Resumen

Las fluoroquinolonas de cuarta generación disponibles son levofloxacina y moxifloxacina. Tienen buena penetración en el interior de las bacterias y alta biodisponibilidad que permite el tratamiento por vía oral y el rápido pasaje de la vía parenteral a oral. *Streptococcus pneumoniae* es el patógeno más frecuente y que produce mayor número de muertes en neumonía adquirida en la comunidad (NAC), los llamados «atípicos», *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomypha pneumoniae* y *Legionella pneumophila* son agentes comunes. Estos antibióticos tienen actividad frente a los gérmenes mencionados y a otros como *H. influenzae*, *Staphylococcus aureus* metilicilino sensible, otros gram-positivos y gram-negativos, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, y enterobacterias y anaerobios. La resistencia del neumococo a penicilina ocurre en todo el mundo, pero está creciendo también para otros antibióticos, en macrólidos puede llegar al 35%. Según la guía Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society la monoterapia con fluoroquinolonas es de primera línea en pacientes con riesgo de neumococo resistente, ambulatorios mayores o con comorbilidades y hospitalizados en sala general, en un mismo plano a la combinación beta lactámico/macrólido. Si bien como monoterapia no parecen inferiores, se recomiendan en combinación con otros antibióticos en la neumonía grave en terapia intensiva.

Palabras clave > neumonía adquirida en la comunidad, fluoroquinolonas, tratamiento antibacteriano, guías

Abstract

Levofloxacin and moxifloxacin are the available fourth generation fluoroquinolones. Their penetration into the pathogens and high bioavailability favor their use by the oral route and their rapid switch from the parenteral route. *Streptococcus pneumoniae*, the most frequently involved microorganism also has the higher fatality rate in community acquired pneumonia (CAP); the so called *atypical Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomypha pneumoniae* and *Legionella pneumophila* are very common. These antimicrobials are active against the mentioned microorganisms and other pathogens as *H. influenzae*, methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*, and other gram-positive and gram-negative organisms, including *Pseudomonas aeruginosa*, enteric bacteria and anaerobes. Penicillin resistance happens all over the world, also resistance to other antimicrobials is growing, for macrolides it is as high as 35%. According with the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society guideline, fluoroquinolone monotherapy is in the first line in patients at risk for resistant pneumococcus, elderly or with comorbid illnesses outpatients and in those hospitalized not in the ICU, in the same level as the beta-lactam/macrolide combination. Two different studies demonstrated that in patients with severe CAP admitted to the ICU fluoroquinolone monotherapy was not inferior to combination therapy; however the guideline recommends its use in combination with other antimicrobial.

Key words > Community acquired pneumonia, fluoroquinolones, antimicrobial therapy, guidelines

[#]Los autores de este trabajo declaran no tener conflicto de intereses

La NAC es una enfermedad común en todo el mundo, distintas normativas remarcan la conveniencia de usar tratamientos empíricos lo más efectivo posible¹⁻³. Estos han ido cambiando tanto por la emergencia de resistencias antibióticas frente a algunos de los gérmenes habituales, como por la aparición de nuevos agentes etiológicos.

Si bien *Streptococcus pneumoniae* es el patógeno más frecuente (20-60%) y el que produce mayor número de muertes⁴, debe remarcarse el papel de *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* y *Legionella pneumophila* en la etiología de la NAC, confirmado recientemente en un estudio del grupo CAPO en el que se demuestra la importancia de estos agentes en todo el mundo y la mayor mortalidad observada cuando no se tratan en NACs que requieren internación⁵. En la práctica, en 30 a 50% de las NACs no se llega a conocer el patógeno y la infección mixta producida por combinación de gérmenes típicos y atípicos es frecuente.

A los fármacos clásicos ya existentes para su tratamiento, se han añadido en los últimos años las nuevas fluoroquinolonas, cuyo uso se ha generalizado. Son un grupo de antibióticos de amplio espectro, que actúan bloqueando la actividad de la subunidad A del ADN - girasa bacteriano. Tienen una acción bactericida rápida, que es dosis-dependiente⁶.

Estas fluoroquinolonas se distinguen en su estructura básica de su predecesora, el ácido nalidíxico, en agregar átomos de fluor, con ello aumentan la capacidad de penetración en el interior de la célula bacteriana⁷. Esto explica la diferente actividad, vida media y toxicidad de los distintos componentes de la familia que ha llevado a clasificar a las quinolonas generaciones desde primera a cuarta. Se absorben bien por el tracto gastrointestinal después de su administración oral, esta llega a ser del 97 al 100% tanto para levofloxacina como para moxifloxacina. Esta alta biodisponibilidad permite el tratamiento por vía oral o el rápido pasaje de la vía parenteral a oral cuando las condiciones del paciente lo permiten⁸. Las fluoroquinolonas alcanzan concentraciones séricas pico dentro de las tres horas de administradas y los alimentos no reducen de manera sustancial su absorción.

Las fluoroquinolonas de cuarta generación tienen actividad bactericida contra *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* meticilino sen-

sible, otros gram positivos y negativos, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, y enterobacterias; gérmenes anaerobios y patógenos atípicos⁹.

En la Guía argentina para pacientes con NAC, los mismos han sido categorizados en tres grupos: los tratados en forma ambulatoria, los internados en sala general y aquellos que por su gravedad son admitidos en unidades de terapia intensiva¹⁰. En los tres grupos el patógeno predominante es el neumococo, un agente que ha devenido resistente a un grupo amplio de antibióticos. La infección con gérmenes atípicos (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, y especies de *Legionella*) y virus (influenza, adenovirus, virus sincicial respiratorio y rinovirus respiratoria) es también habitual en todos los pacientes que sufren NAC, siendo en ocasiones estos gérmenes tanto causantes de NAC, como co-infectantes con otras bacterias⁴. *Haemophilus influenzae* es predominante sobretodo en fumadores, las bacterias entéricas gram-negativas se encuentran especialmente en pacientes internados y/o añosos. En las unidades de terapia intensiva el neumococo sigue siendo dominante, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Staphylococcus aureus* son más frecuentes, pero también los gérmenes atípicos se asocian a NAC grave⁴.

La resistencia a antibióticos por parte de *Streptococcus pneumoniae* se da en pacientes con algunas características incluyendo: edad mayor de 65 años, personas que recibieron tratamiento con beta lactámicos en los últimos tres meses, alcoholistas y quienes reciben corticoides¹¹.

La resistencia del neumococo no es sólo a la penicilina, la resistencia a los macrólidos pueden llegar al 35%¹² siendo el mecanismo ribosomal el que da una alta resistencia.

Las guías de las Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society (IDSA/ATS) de reciente publicación presentan algunas modificaciones acerca de las recomendaciones para la terapia empírica en la NAC¹³, particularmente cuando se considera la posibilidad de resistencia del neumococo, además reiteran la necesidad de cobertura para los gérmenes atípicos y que los mismos además suelen causar coinfección. Respecto de las resistencias un importante problema que está emergiendo es la resistencia de *S. pneumoniae* a los macrólidos, habiéndose descrito fallos en el tratamiento antibiótico en pacientes no hospitalizados con neumonía neumococcica bacterémica incluso en este estudio se sugiere que estos frac-

son independientes de los mecanismos de alta o baja resistencia (inferior o superior a 16 microgramos por mililitro)¹⁴.

A comienzos de este siglo diversos estudios sugieren que los resultados son mejores si la terapia empírica es combinada, habitualmente cubriendo microorganismos atípicos⁴. La coinfección potenciaría la gravedad de la infección a *S. pneumoniae* y en estos pacientes la mortalidad se reduce cuando un macrólido es agregado al beta-lactámico o cuando una quinolona es usada como monoterapia¹⁵. Se recomienda el uso de una combinación de beta lactámico con un macrolido o doxiciclina o una quinolona sola para los pacientes con riesgo de presentar infección con neumococo resistente^{4, 16}. Las quinolonas antineumococo disponibles son la levofloxacina, y la moxifloxacina.

Una variedad de otros agentes antibacterianos puede ser considerada cuando los pacientes tienen riesgo de tener infección a neumococo resistente, como señala la tabla 1.

Existen algunos trabajos que presentan evidencias a favor del uso de fluoroquinolonas antes que otros antibióticos en pacientes con NAC. Por un lado hay varios ensayos clínicos en los cuales se comparó la eficacia y seguridad de las fluoroquinolonas frente a beta-lactámicos o macrólidos en el tratamiento de pacientes con NAC mostraron mejores tendencias en curación clínica y éxito microbiológico. En un metanálisis que comprendió 13 ensayos clínicos las nuevas fluoroquinolonas mostraron mejores tasas de curación clínica frente a beta-lactámicos o macrólidos para las poblaciones de intención de tratar (riesgo de Odds (OR) 1,22; 95%, intervalo de confianza (IC) 1.02 to 1.47;

Tabla 1. Opciones de tratamiento de la NAC en pacientes con riesgo de resistencia a *Streptococcus pneumoniae*³

A Beta lactamico más macrolido

Ampicilina-sulbactam

Cefotaxime

Ceftriaxona

Si el paciente tiene riesgo además de tener pseudomona

Cefepime

Imipenem

Meropenem

Piperacilina-Tazobactam

Quinolonas antineumococica

Levofloxacina

Moxifloxacina

$p = 0.03$) y por protocolo (OR 1.37; 95%, IC 1.11 to 1.68; $p = 0.003$)¹⁷. Por otro lado, si bien se reconoce los mejores resultados observados con regímenes antibióticos de combinación frente a monoterapia en pacientes con NAC grave, existen 2 estudios que muestran la no inferioridad de levofloxacina y moxifloxacina frente a regímenes de combinación de antibióticos en este tipo de pacientes^{18, 19}.

Además de la eficacia, otra consideración fundamental en la elección de un antimicrobiano para el tratamiento de la NAC es la seguridad, reflejada por la frecuencia y gravedad de eventos adversos. Más allá de temores expresados en el pasado, en trabajos clínicos con tratamiento con quinolonas en NAC, los eventos más comunes fueron náuseas, diarrea, vómitos y acúfenos (alrededor del 10%), las arritmias malignas fueron halladas en forma excepcional²⁰.

Conclusiones

Las nuevas fluoroquinolonas son comparables en eficacia y seguridad a los betalactámicos. Se recomienda no usarlas frente a infecciones banales, es innecesario y supone un riesgo de desarrollo de resistencias⁴. Estos antibióticos permiten la heterogeneidad en la elección de la droga con la ventaja del uso de monoterapia y sencillo pase a vía oral. Según las guidelines de IDSA/ATS las fluoroquinolonas como monoterapia se encuentran en la primera línea en el tratamiento de pacientes con riesgo de neumococo resistente, pacientes ambulatorios mayores o con comorbilidades y en hospitalizados en sala general, en un mismo plano al de la combinación beta lactamico/macrolido, además de cuando hay fracaso de tratamiento o alergia a beta-lactámicos. Se recomiendan en combinación con otros antibióticos en la neumonía grave en terapia intensiva, si bien podrían usarse solas.

Referencias

1. Luna CM, Efron E, Schiavi E, et al. Neumonía adquirida en la comunidad, guía de práctica clínica para la Argentina. Medicina (Buenos Aires) 1997; 57: 343-55.
2. Mandell LA, Niederman MS. The Canadian Community Acquired Pneumonia Consensus Conference Group. Antimicrobial therapy of community acquired pneumonia in adults: a conference report. Can J Infect Dis 1993; 4: 25-8.
3. Niederman MS, Bass JB, Campbell GD, et al. Guidelines for the initial management of adults with community-

- acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1418-26.
4. Niederman MS. Challenges in the management of community-acquired pneumonia: the role of quinolones and moxifloxacin. *Clin Infect Dis* 2005; 41 Suppl 2: S158-S166.
 5. Arnold FW, Summersgill JT, Lajoie AS, et al. A worldwide perspective of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1086-93.
 6. Blondeau JM, Hansen G, Metzler K, Hedlin P. The role of PK/PD parameters to avoid selection and increase of resistance: mutant prevention concentration. *J Chemother* 2004; 16 Suppl: 1-19.
 7. Ball P. Quinolone generations: natural history or natural selection? *J Antimicrob Chemother* 2000; 46 Suppl T1: p. 17-24.
 8. Bhanot SK, Singh M, Chatterjee NR. The chemical and biological aspects of fluoroquinolones: reality and dreams. *Curr Pharm Des* 2001; 7: 311-35.
 9. Shams WE, Evans ME. Guide to selection of fluoroquinolones in patients with lower respiratory tract infections. *Drugs* 2005; 65: 949-91.
 10. Luna CM, Calmaggi A, Caberloto O, et al. Neumonía adquirida en la comunidad. Guía práctica elaborada por un comité intersociedades. *Medicina (Buenos Aires)* 2003; 64: 319-43.
 11. Mandell LA. Antimicrobial resistance and treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 2005; 26: 57-64.
 12. Hyde TB, Gay K, Stephens DS, et al. Macrolide resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates. *JAMA* 2006; 286: 1857-86.
 13. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 Suppl 2: S27-72.
 14. Daneman N, McGeer A, Green K, Low DE, Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. Macrolide resistance in bacteremic pneumococcal disease: implications for patient management. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 432-8.
 15. Gleason PP, Meehan TP, Fine JM, Galuscha DH, Fine MJ. Association between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2562-72.
 16. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, et al. Summary of Canadian Guidelines for the Initial Management of Community-acquired Pneumonia: An evidence-based update by the Canadian Infectious Disease Society and the Canadian Thoracic Society. *Can J Infect Dis* 2000; 11: 237-48.
 17. Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. Fluoroquinolone treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1938-43.
 18. Leroy O, Saux P, Bédos JP, Caulin E. Comparison of levofloxacin and cefotaxime combined with ofloxacin for ICU patients with community-acquired pneumonia who do not require vasopressors. *Chest* 2005; 128: 172-83.
 19. Read RC, Torres A, Lode H, et al. Clinical cure rates and infection types in the MOxifloxacin Treatment IV (MOTIV) study in hospitalized patients with community-acquired pneumonia (CAP). *Eur Resp J* 2006; 29 Suppl: 349S.
 20. Faich GA, Morganroth J, Whitehouse AB, et al. Clinical experience with moxifloxacin in patients with respiratory tract infections. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 749-54.