



**Correspondencia**

Alfredo Monteverde  
Sección Neumonología  
Hospital Prof. Alejandro Posadas  
Pte. Illia s/n y Marconi  
Haedo - CP: 1684  
alfredomonteverde@fibertel.com.ar

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

# Fluoroquinolonas respiratorias como antibiótico de primera línea en neumonía adquirida en la comunidad, posición en contra #

**Autores** Alfredo Monteverde<sup>1</sup>, Charles Feldman<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Jefe de la Sección Neumonología, Hospital Profesor Alejandro Posadas, Haedo, Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup>Professor of Pulmonology and Chief Physician, Johannesburg Hospital and University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa.

## Resumen

Las fluoroquinolonas respiratorias, son efectivas contra la mayoría de los posibles patógenos de neumonía adquirida en la comunidad (NAC), tienen biodisponibilidad adecuada y baja toxicidad. Podrían ser consideradas una opción de primera línea para la NAC. Ciprofloxacina muestra tasas bajas de resistencia a *S. pneumoniae*, pero un aumento creciente de resistencia para enterobacterias. Existe aumento de la resistencia a quinolonas del neumococo en varios países, en Hong Kong llegó al 13.3%. En Argentina la resistencia a levofloxacina fue 2% en 2004. Preocupa la coexistencia de resistencia de *S. pneumoniae* a penicilina y macrólidos. En pacientes que necesitan internación por su gravedad, se puede usar fluoroquinolonas como tratamiento alternativo. Las quinolonas son activas «in vitro» contra *Mycobacterium tuberculosis*, el uso de estos antibióticos con sospecha de NAC que en realidad padecen tuberculosis se asocia a retraso en el diagnóstico y creciente resistencia a fluoroquinolonas. No hay evidencias las quinolonas como primera opción en el paciente ambulatorio con NAC, produzca mejores resultados que los Beta-lactámicos. Esa indicación ocasionaría un aumento importante en el consumo de esas drogas, lo que traería como consecuencia, un aumento de la resistencia del neumococo y otros gérmenes sin una clara ventaja terapéutica.

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

## Abstract

The newer fluoroquinolones are active against most of the potential pathogens of community acquired pneumonia (CAP), and have high bioavailability and low toxicity. They could be considered a first line option for CAP. Ciprofloxacin presents low resistance rates for *S. pneumoniae*, but an increasing incidence of resistance among enterobacteriaceae. Quinolones' resistance is growing, in Hong Kong achieved 13.3%. In Argentina resistance to levofloxacin was 2% in 2004. The coexistence of *S. pneumoniae* resistant to penicillin and macrolides is worrisome. Fluoroquinolones could be an alternative for those CAP patients that need to be admitted because of their severity of illness. Quinolones are active «in vitro» against *Mycobacterium tuberculosis*, the use of these antibiotics for CAP suspicion in patients with tuberculosis has been associated with a delay in the therapy and worsening of resistance to fluoroquinolones. There are not evidences supporting that the use of these antibiotics as the first line of therapy in the outpatient with CAP produces better results than beta-lactams. The indiscriminate use may produce a significant increase in the use of quinolones and as a consequence to an increase of resistance of pneumococcus and other microorganisms, without a clear advantage.

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

Para la indicación de un antibiótico hay dos factores determinantes: i) el espectro de actividad, que debe ser lo suficientemente amplio para cubrir a un 90% los gérmenes probablemente responsables de la infección, y ii) la necesidad de evitar la selección de resistencia bacteriana.

Los gérmenes responsables de la Neumonía de la comunidad (NAC) son principalmente *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y los virus. Factores como las comorbilidades, edad, y gravedad de la enfermedad pueden aumentar la incidencia de otros gérmenes como bacilos gram-negativos, *Staphylococcus aureus* y *Legionella pneumophila*.

Las nuevas fluoroquinolonas respiratorias, con su espectro antibacteriano cumplen con el requisito de ser efectivas contra la mayoría de los posibles patógenos, además tienen biodisponibilidad adecuada y baja toxicidad<sup>1</sup>. Por estas razones podrían ser consideradas por algunos la opción ideal de primera línea para el tratamiento empírico de la NAC, aun en pacientes ambulatorios. Sin embargo, esto parece ser inapropiado dado que es sabido que el uso rutinario e indiscriminado de drogas de amplio espectro en pacientes de bajo riesgo es uno de los factores más importantes que ha llevado al problema actual de creciente resistencia según indican los estudios que mas abajo se muestran<sup>2</sup>.

Durante los primeros años de uso de fluoroquinolonas, fundamentalmente ciprofloxacina, un agente que proveyó cobertura predominantemente a gram-negativos, los informes publicados documentaron tasas de resistencia bajas para *S. pneumoniae*<sup>3,4</sup>. Sin embargo, existió un aumento significativo de la resistencia para varios otros patógenos tales como las enterobacterias<sup>5-7</sup>. Como la aparición de resistencia a las fluoroquinolonas necesita de un proceso de mutación secuencial de los gérmenes luego de su exposición a la droga, puede esperarse que transcurra un tiempo hasta la aparición de aquella<sup>8,9</sup>. Es así que, desde la segunda mitad de la década de 1990, comienzan a aparecer trabajos que muestran un aumento de la resistencia del neumococo a las quinolonas en Canadá<sup>10-13</sup>, España<sup>14, 15</sup>, Estados Unidos y otros países del mundo<sup>16</sup>. El porcentaje más alto es el de Hong Kong, 13.3%<sup>17</sup>. En Argentina la resistencia a levofloxacina fue 2% para el año 2004<sup>18</sup>.

Es importante hacer notar que el aumento de la resistencia observado ocurrió asociado a un au-

mento del uso de esos antibióticos en varios países. Por ejemplo, en un estudio caso – control en España el uso previo de fluoroquinolonas fue el único factor independiente de riesgo para el desarrollo de resistencia<sup>15</sup>.

Si bien se ha sugerido que el uso de quinolonas puede no inducir resistencia a penicilina<sup>1</sup>, preocupa la coexistencia de resistencia de *S. pneumoniae* a penicilina y macrólidos con resistencia a quinolonas<sup>14, 17</sup>.

La incidencia de la neumonía de la comunidad se estima en 10-15 casos por 1 000 habitantes por año<sup>19</sup>; lo que en nuestro país representaría alrededor de 500 000 casos. Muchos de estos podrían tratarse en forma ambulatoria y si uno suma a estos casos pacientes tratados por sospecha de NAC que no han tenido neumonía (infecciones virales confundidas a veces con NAC y aún tratadas con antibióticos como las fluoroquinolonas)<sup>2, 20</sup>, podría favorecer ciertamente el desarrollo de resistencias<sup>2</sup>.

La situación de los pacientes que necesitan internación es algo diferente. Aquí el número de casos es menor que entre los ambulatorios, aproximadamente 2.7 por 1 000 habitantes por año. Muchas de las guías recomiendan el uso de una combinación de un beta-lactámico con un macrólido o una fluoroquinolona sola en estos casos<sup>1</sup>. En esta situación puede ser justificable incluir fluoroquinolonas como tratamiento alternativo, dado que estos casos están más graves, frecuentemente con comorbilidades y es más probable que se infecten con un espectro más amplio de patógenos, tal cual se mencionara antes<sup>1</sup>. Si bien existen estudios indicando que en internados el tratamiento de combinación de un beta-lactámico y un macrólido pueden asociarse a mejor pronóstico<sup>21-23</sup>, otros no han confirmado este beneficio<sup>24, 25</sup>.

Otros estudios han demostrado que la monoterapia con fluoroquinolonas puede ser tan efectiva como la terapia de combinación<sup>1</sup>. Una de las razones para esta efectividad del tratamiento por parte de macrólidos y fluoroquinolonas es que ambos proveen cobertura ante los llamados microorganismos atípicos. Sin embargo, dos recientes metanálisis<sup>26, 27</sup> llevados a cabo para determinar si regímenes que incluyen cobertura frente a atípicos se asocian con mejor pronóstico en pacientes con NAC atendidos en forma ambulatoria indicaron que este beneficio es observado solo con infecciones por *Legionella*. Un estudio reciente realizado para determinar si la cobertura de

atípicos se asociaba con mejor pronóstico en pacientes bacteriémicos, confirmó esto. Sin embargo, cuando se analizó cuales antibióticos se asociaban con ese beneficio, se observó que solo la inclusión de macrólidos y no la de fluoroquinolonas o tetraciclinas tenían importancia, sugiriendo que la cobertura de atípicos podría no tener que ver con esto y si con su mecanismo antiinflamatorio y actividad inmunomoduladora<sup>28</sup>.

Otro aspecto a tener en cuenta es el impacto potencial del uso extendido de fluoroquinolonas en áreas donde la tuberculosis es endémica, debido a que las fluoroquinolonas presentan una actividad «in vitro» excelente contra *Mycobacterium tuberculosis*. La incidencia anual de la tuberculosis en Argentina es de aproximadamente 40 por 100 000 habitantes y la tuberculosis multi-resistente es un problema que está emergiendo. Existen estudios indicando claramente que el uso de fluoroquinolonas en pacientes con sospecha de NAC en pacientes que en realidad padecen tuberculosis se asocia directamente con un retraso en el diagnóstico. Además, este uso puede asociarse a creciente resistencia de *M. tuberculosis* a fluoroquinolonas, drogas que pueden jugar un importante rol terapéutico en la tuberculosis en la era de la tuberculosis multi-resistente<sup>32</sup>.

Finalmente debería considerarse el llamado *daño colateral* que puede ser inducido por el uso de fluoroquinolonas para el tratamiento de infecciones del tipo de la NAC<sup>1,33</sup>. Esto es la aparición de resistencia no solo del neumococo sino también la aparición de infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina y resistencia entre bacilos gram-negativos<sup>1,33</sup>. El mecanismo de esta última ha sido adscrito a que ciertas fluoroquinolonas respiratorias tienen actividad limitada frente a bacilos gram-negativos, de modo que no solo no erradican a dichos microorganismos sino que seleccionan cepas resistentes a fluoroquinolonas<sup>1</sup>.

## Conclusiones

Por la experiencia analizada, no existe evidencia de que el uso de quinolonas como primera opción en el paciente ambulatorio con NAC, tenga mejores resultados que los antibióticos beta-lactámicos. Esa indicación ocasionaría un aumento importante en el consumo de esas drogas, lo que traería como consecuencia, como está demostrado en la bibliografía, un aumento de la resistencia del neumococo

y otros gérmenes sin una clara ventaja terapéutica. Podría hacerse una excepción para pacientes con comorbilidad significativa y/o alto riesgo de neumococo resistente a antibióticos, tales pacientes pueden ser tratados con éxito con una fluoroquinolona y aún esta práctica puede reducir la necesidad de hospitalización<sup>1,34,35</sup>.

Por otro lado, las quinolonas constituyen una alternativa válida para el tratamiento empírico en los pacientes que requieren internación, ya que son muchos menos y no aumentaría el consumo en forma importante. También en este grupo existen algunas evidencias de mejor evolución con cobertura para gérmenes atípicos.

## Bibliografía

1. Niederman MS. Challenges in the management of community-acquired pneumonia: The role of quinolones and moxifloxacin. *Clin Infect Dis*. 2005 Jul 15;41 Suppl 2: S158-66. Review.
2. Niederman MS. Principles of appropriate antibiotic use. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26 (suppl 3): S170-S175.
3. Gruneberg RN, Felmingham D. Results of the Alexander Project: a continuing, multicenter study of the antimicrobial susceptibility of community-acquired lower respiratory tract bacterial pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996; 25: 169-81.
4. Richard MP, Aguado AG, Mattina R, Marre R. Sensitivity to sparfloxacin and other antibiotics, of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* strains isolated from adult patients with community-acquired lower respiratory tract infections: a European multicentre study: SPAR Study Group: Surveillance Programme of Antibiotic Resistance. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 207-14.
5. Shalit I, Stutman HR, Marks MI, Chartrand SA, Hilman BC. Randomized study of two dosage regimens of ciprofloxacin for treating chronic bronchopulmonary infection in patients with cystic fibrosis. *Am J Med*. 1987; 82 (suppl 4A): 189-195.
6. Pickering LK. Antimicrobial resistance among enteric pathogens. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2004; 15: 71-7.
7. Carratala J, Fernandez-Sevilla A, Tubau F, Dominguez MA, Gudiol F. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in fecal flora of cancer patients receiving norfloxacin prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996; 40: 503-5.
8. Janoir C, Zeller V, Kitzis MD, Moreau NJ, Gutmann L. High-level fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* requires mutations in *parC* and *gyrA*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2760-24.
9. Tankovic J, Perichon B, Duval J, Courvalin P. Contribution of mutations in *gyrA* and *parC* genes to fluoroquinolone resistance of mutants of *Streptococcus pneumoniae* obtained in vivo and in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2505-10.
10. Chen DK, McGeer A, de Azevedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *N Engl J Med* 1999; 341: 233-9.

11. Powis J, McGeer A, Green K, et al. In Vitro antimicrobial susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates obtained in Canada in 2002. *Antimicrob. Agents Chemother* 2004; 48: 3305-11.
12. Adam J, Schurek KN, Nichol KA, et al. Molecular characterization of increasing fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates in Canada, 1997 to 2005. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 198-207.
13. Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002; 346: 747-50.
14. Oteo J, Lazaro E, de Abajo FJ, Baquero F, Campos J, Spanish Members of the European Antimicrobial Resi. Trends in antimicrobial resistance in 1,968 invasive *Streptococcus pneumoniae* strains Isolated in Spanish hospitals (2001 to 2003): Decreasing penicillin resistance in children's isolates. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5571-7.
15. Jimenez MRM, Bellido JLM, Garcia Rodriguez JA. Risk factors associated with colonization by pneumococci with reduced susceptibility to fluoroquinolones in adult outpatients. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1193-7.
16. Pletz MWR, McGee L, Jorgensen J, et al. Levofloxacin-resistant invasive *Streptococcus pneumoniae* in the United States: Evidence for clonal spread and the impact of conjugate pneumococcal vaccine. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3491-7.
17. Ho L, Yung RWH, Tsang DNC, et al. Increasing resistance of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones: results of a Hong Kong multicentre study in 2000P. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2001; 48: 659-65.
18. Faccone P, Andres M, Galas M, Tokumoto A, Rosato A, Corso A. Emergence of a *Streptococcus pneumoniae* clinical isolate highly resistant to telithromycin and fluoroquinolones. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5800-3.
19. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia. *Clin Inf. Dis.* 1994; 18: 501-15.
20. Lautenbach E, Larosa LA, Kasbekar N, Peng HP, Maniglia RJ, Fishman NO. Fluoroquinolone utilization in the emergency departments of academic medical centers: prevalence of, and risk factors for, inappropriate use. *Arch Intern Med* 2003; 163: 601-5.
21. Stahl JE, Barza M, Des Jardin J, Martin R, Eckman MH. Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on length of stay in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2576-80.
22. Martinez JA, Horcajada JP, Almela M, et al. Addition of a macrolide to a -lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 389-95.
23. Arnold FW, Summersgill JT, Lajoie AS, et al. Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) Investigators. A worldwide perspective of atypical pathogens in community-acquired pneumonia *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1289-90.
24. Paul M, Nielsen AD, Gafter-Gvili A, et al. The need for macrolides in hospitalised community-acquired pneumonia: propensity analysis. *Eur Respir J* 2007; 30: 525-31.
25. Shefet D, Robenshtok E, Paul M, Leibovici L. Empirical atypical coverage for inpatients with community-acquired pneumonia: systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1992-2000.
26. Leibovici, L, Robenshtok E, Paul M. Antibiotic coverage is atypical: evidence from randomised trials. *BMJ* 2007; 335: 1109.
27. Mills GD, Oehley MR, Arrol B. Effectiveness of beta lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis. *BMJ* 2005; 330: 456-62.
28. Metersky M, Ma A, Houck PM, Bratzler DW. Antibiotics for bacteremic pneumonia: Improved outcomes with macrolides but not fluoroquinolones. *Chest* 2007; 131: 466-73.
29. Yoon YS, Lee HJ, Yoon HI, et al. Impact of fluoroquinolones on the diagnosis of pulmonary tuberculosis initially treated as bacterial pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 11: 1215-9.
30. Dooley KE, Golub J, Goes FS, Merz WG, Sterling TR. Empiric treatment of community-acquired pneumonia with fluoroquinolones, and delays in the treatment of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1607-12.
31. Wang JY, Hsueh PR, Jan IS, et al. Empirical treatment with a fluoroquinolone delays the treatment for tuberculosis and is associated with a poor prognosis in endemic areas. *Thorax* 2006; 61: 903-8.
32. Singh A. Fluoroquinolones should not be the first line antibiotics to treat community-acquired pneumonia in areas of tuberculosis endemicity. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 133.
33. Paterson DL. «Collateral damage» from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (suppl 4): S341-S345.
34. 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. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44: S27-S7.
35. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 383-421.