

## FORMACIÓN CONTINUADA

# Papel de las nuevas fluoroquinolonas en las infecciones respiratorias en atención primaria

C. Llor Vilà, M.A. Mayer Pujadas y J.M. Cots Yago

Grupo de Estudio y Recomendaciones en Enfermedades Infecciosas en Atención Primaria. Sociedad Catalana de Medicina de Familia y Comunitaria.

*Palabras clave:* Atención primaria; Fluoroquinolonas; Infección respiratoria.

## Introducción

Las quinolonas se han convertido en los últimos años en uno de los grupos farmacológicos más utilizados en atención primaria de salud. Su buen perfil farmacocinético y su excelente actividad antimicrobiana han sido algunos de los motivos de su elevada prescripción. Se trata de unos compuestos bactericidas que actúan inhibiendo la ADN-girasa<sup>1,2</sup>. Esta enzima controla la organización del cromosoma microbiano, siendo responsable del mantenimiento de la estructura helicoidal del ADN. También desempeña un papel importante en la síntesis del ARN y en los procesos de reparación y recombinación genética del ADN. La actividad antimicrobiana de las quinolonas sigue un paralelismo con la síntesis de nuevas moléculas que han ido mejorando no sólo sus características farmacocinéticas, sino su eficacia y espectro antimicrobiano.

## Resistencias de los gérmenes respiratorios más comunes a los antimicrobianos clásicos

La elección razonada de un agente antimicrobiano se debe basar necesariamente en el conocimiento de la prevalencia de la resistencia antibiótica de los diferentes agentes causales en una comunidad. Para ello es importante tener en cuenta que la sensibilidad de los gérmenes más comunes en patología respiratoria, principalmente *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, a los antimicrobianos clásicos ha aumentado en todo el mundo en esta última década. A pesar de ello, la re-

sistencia a *Streptococcus pneumoniae* se ha estabilizado en nuestro país; según su concentración mínima inhibitoria (CMI) se clasifican frente a las aminopenicilinas en cepas parcialmente sensibles o parcialmente resistentes cuando la CMI oscila en 0,5-2 µg/ml y resistentes cuando la CMI sobrepasa los 2 µg/ml. En general, las cepas neumocócicas con alto nivel de resistencia a la penicilina no superan una concentración mínima inhibitoria de 4 mg/l<sup>3</sup>.

El nivel de resistencia del neumococo a la penicilina oscila en un 20-41% según las series consultadas<sup>4-7</sup>. Conviene señalar que estos porcentajes de resistencia provienen de aislamientos, muchas veces de pacientes con enfermedad neumocócica grave, de hospitales terciarios de nuestro país, habiéndose observado en algunos estudios que estas tasas corresponden al doble del que se alcanzaría en la comunidad<sup>8</sup>. De todas formas, la resistencia a las aminopenicilinas, caso de amoxicilina y la asociación de amoxicilina-ácido clavulánico, es como mucho del 25%, teniendo en cuenta que están incluidas en este porcentaje las cepas parcialmente resistentes, para las cuales se recomienda paradójicamente administrar las dosis habituales de penicilinas, ya que está demostrado que la amoxicilina es con diferencia el betalactámico oral más activo frente a estas cepas<sup>9-13</sup>. Hay que reseñar igualmente que las cefalosporinas presentan niveles de hasta un 47% de resistencia en la infección neumocócica<sup>14</sup>. En general, las cefalosporinas orales presentan una actividad disminuida frente a las cepas resistentes a la penicilina, siendo esto especialmente evidente en el caso de cefixima o cefaclor, cuyas CMI para estas cepas pueden ser del orden de 32 mg/l, muy lejos de las concentraciones alcanzables en tejido<sup>11</sup>.

La importancia de la resistencia a la penicilina en infecciones por *Streptococcus pneumoniae* va unida también al hecho de que es muy común que estas cepas presenten también resistencia a otros antimicrobianos tradicionalmente utilizados en el tratamiento de la infección neumocócica, caso de macrólidos, tetraciclinas o cotrimoxazol<sup>15</sup>. La resistencia actual a los macrólidos oscila en un 18-34,6%, y a diferencia de la resistencia que se desarrolla frente a los betalactámicos en estos casos la resistencia es absoluta; es decir, no podemos contrarrestarla aumentando la dosis de antibiótico, por lo que la efectividad de los macrólidos ante estas cepas resistentes es nula. Dicha resistencia es ligeramente más elevada en el caso de la azitromicina<sup>6,16,17</sup>. El uso de claritromicina y azitromicina en nuestro país continúa incrementándose, no sólo para tratar infecciones respiratorias, sino también otras infecciones. Además, su uso en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* está contribuyendo a un incremento en la resistencia a los macrólidos entre la flora respiratoria.

Hoy día se conocen dos mecanismos por los cuales *Haemophilus influenzae* se ha hecho resistente a los antibióticos clásicos. El más importante viene dado por la producción de betalactamasas, aunque en los últimos años está adquiriendo importancia un mecanismo de resistencia intrínseca no mediada por la fabricación de ninguna enzima. La resistencia a las penicilinas es en la actualidad del 40% aproximadamente; un 80% de éstas se adquiere enzimáticamente, mientras que la resistencia intrínseca es como mucho del 10% de todas las cepas<sup>18</sup>. Por el contrario, no se ha detectado resistencia alguna a la asociación amoxicilina-ácido cla-

(Aten Primaria 2000; 25: 512-517)

vulánico. La resistencia a las cefalosporinas oscila en el 0-18% y a los macrólidos del 20-30%<sup>19</sup>.

## Historia de las quinolonas

Las quinolonas surgieron en la década de los sesenta. El primer agente de este grupo fue el ácido nalidíxico, que se comercializó exclusivamente para tratar las infecciones urinarias. A finales de la década de los ochenta aparecieron las quinolonas fluoradas o fluoroquinolonas, con un espectro antimicrobiano más amplio y unas aplicaciones asimismo más amplias, como tratamiento de las infecciones no sólo urinarias sino también respiratorias, gastrointestinales, genitales, óseas, articulares y sistémicas<sup>20</sup>. De las fluoroquinolonas comercializadas la más utilizada en nuestro medio ha sido el ciprofloxacino; también ha sido hasta ahora la más activa, capaz de inhibir cepas de *Pseudomonas aeruginosa* a concentraciones inferiores a 1 µg/ml. La amplia utilización de este grupo farmacológico en los últimos años está condicionando la progresiva presentación de resistencias. Los principales mecanismos de resistencias son las mutaciones cromosómicas, siendo éstas las más frecuentes, las alteraciones en la permeabilidad de la membrana bacteriana y los mecanismos de expulsión activa<sup>21</sup>. Conviene recordar que el lanzamiento y el incremento inmediato en el uso de las fluoroquinolonas durante el período 1988-1992 trajo consigo un incremento de las resistencias de las cepas de *Escherichia coli* a las quinolonas en la comunidad atendida en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid<sup>22,23</sup>.

Está comprobado que existe resistencia cruzada completa entre todas las fluoroquinolonas<sup>24</sup>. En los últimos años, han aumentado muchísimo las tasas de resistencia a las fluoroquinolonas, sobre todo por *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Más problemáticos son los estudios recientes que hablan de un incremento global de resistencia entre las bacterias que causan infecciones adquiridas en la comunidad<sup>25</sup>.

Hasta ahora, la única indicación de las quinolonas en patología respiratoria era en las sobreinfecciones en los pacientes con bronquiectasias, incluida la fibrosis quística, donde suelen predominar microorganismos

gramnegativos, como *Pseudomonas aeruginosa*. En las exacerbaciones de broncopatías crónicas, sólo se indicaban cuando el tratamiento inicial con betalactámicos fracasaba o bien se demostraba algún patógeno gramnegativo sensible. Aunque la actividad de las quinolonas hasta ahora disponibles, tales como ciprofloxacino y ofloxacino, frente a *Streptococcus pneumoniae* era en general moderada, su actividad frente a *Haemophilus influenzae* y a otros gérmenes comunes en la infección respiratoria es francamente buena. Sin embargo, a las dosis habitualmente utilizadas, y habida cuenta de las CMI relativamente elevadas de estas quinolonas frente a neumococo, se han descrito fracasos en el tratamiento de la neumonía neumocócica en forma de bacteriemia recurrente<sup>25</sup>.

## Espectro antibacteriano de las nuevas fluoroquinolonas

Las modernas quinolonas son 1.000 veces más potentes que el ácido nalidíxico y su espectro incluye tanto a grampositivos como gramnegativos<sup>26</sup>. Las primeras fluoroquinolonas de cuarta generación que aparecieron fueron temofloxacino y esparfloxacino, los cuales presentaban mayor actividad frente a *Streptococcus pneumoniae*, conservando el mismo perfil de actividad frente a los otros gérmenes respiratorios, pero los problemas de toxicidad que han originado han hecho que se investigaran otras nuevas, surgiendo las llamadas quinolonas respiratorias, por su mejor actividad frente a neumococo<sup>27</sup>. Entre éstas, se hallan actualmente comercializadas en nuestro país levofloxacino y movifloxacino. Además, se prevé que pronto se comercialicen otras, como gatifloxacino y clinofloxacino. Esta última tiene, en conjunto, la actividad antimicrobiana superior frente a grampositivos y gramnegativos, pero su fototoxicidad además de su mayor espectro la limitarían claramente, reservándose sólo a aquellos pacientes con infecciones graves<sup>28</sup>.

Las CMI de estas quinolonas frente a *Streptococcus pneumoniae* son más bajas que para ciprofloxacino, el compuesto estándar de referencia. El levofloxacino se hallaría a caballo entre ofloxacino y las nuevas quinolonas respiratorias, con una buena actividad frente a *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* y

con una actividad antineumocócica intermedia<sup>27,29-31</sup>. De hecho, cualquier cefalosporina de segunda y tercera generación es más activa frente a una cepa neumocócica sensible o parcialmente resistente a la penicilina que levofloxacino<sup>32</sup>. A la dosis de 500 mg una vez al día, es igual de efectivo que la cefuroxima axetilo, 250 mg/12 h, en pacientes con exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y también igual de efectivo que la asociación amoxicilina-ácido clavulánico o cefuroxima axetilo en la sinusitis bacteriana aguda<sup>33</sup>. Sus efectos secundarios se centran en náuseas y cefalea, siendo independiente de la dosis administrada<sup>34</sup>.

Posteriormente, se han introducido 2 nuevas fluoroquinolonas, el grepfloxacino y el trovafloxacino, que más tarde fueron retiradas del mercado farmacéutico europeo en el año 1999 por haber causado taquiarritmias ventriculares en el primer caso y hepatitis tóxicas, algunas de ellas fatales, en el segundo. El trovafloxacino, junto al clinofloxacino, constituyen las fluoroquinolonas más activas frente a *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, aproximadamente 8 veces más activas que el levofloxacino. Sólo un 0,1% de las cepas de neumococo son muy resistentes al trovafloxacino (CMI > 8 µg/ml), mientras que lo son el 48% frente a ciprofloxacino<sup>35-37</sup> (tabla 1). Estas nuevas fluoroquinolonas son también activas contra otros patógenos respiratorios como *Haemophilus*, *Moraxella*, *Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma pneumoniae* y anaerobios, pero son menos activas contra *Pseudomonas aeruginosa*. De hecho, de todas las nuevas quinolonas, el trovafloxacino es la más activa frente a *Pseudomonas aeruginosa*, pero menos que el ciprofloxacino, que continúa siendo el más activo hasta el momento<sup>38-42</sup> (tabla 2). Tampoco son tan activas *in vitro* frente a *Chlamydia* como doxiciclina o eritromicina<sup>43</sup>.

A principios de este año se ha comercializado una nueva fluoroquinolona el moxifloxacino, el cual presenta una actividad antimicrobiana similar al trovafloxacino. Este amplio espectro antibacteriano que presentan las nuevas fluoroquinolonas las hace *a priori* bastante atractivas en el tratamiento de las infecciones respiratorias de vías bajas, principalmente en la neumonía adquirida en la co-

**TABLA 1. Actividad de las nuevas fluoroquinolonas frente a *Streptococcus pneumoniae* (CMI90 en mg/l)<sup>25</sup>**

Quinolona	CMI90
Ciprofloxacino	1-4
Levofloxacino	1-2
Grepafloxacino	0,25-0,5
Gatifloxacino	0,25-0,5
Trovafloxacino	0,125-0,25
Clinofloxacino	0,125-0,25

CMI90: concentración de antibiótico mínima que inhibe el crecimiento en el 90% de las cepas.

munidad. Se admite que *Streptococcus pneumoniae* es el agente más frecuente de neumonía adquirida en la comunidad en todas las edades y en todo el mundo<sup>44</sup>. Le sigue *Mycoplasma pneumoniae*, que produce neumonías con una cierta periodicidad, principalmente en pacientes adultos. Otros agentes a tener en cuenta son *Legionella pneumophila*, que está sujeta a importantes variaciones geográficas y *Chlamydia pneumoniae*<sup>45</sup>. De todos modos conviene saber que todas las cepas de *Legionella pneumophila* son sensibles a eritromicina, claritromicina y ciprofloxacino<sup>46</sup>.

### Características farmacocinéticas y efectos secundarios de las fluoroquinolonas

En lo que hace referencia a sus características farmacocinéticas, conviene resaltar que los alimentos pueden enlentecer significativamente su absorción. Diversas sustancias como antiácidos (aluminio, magnesio), sucralfato, hierro, cinc y los suplementos de calcio pueden disminuir su absorción<sup>1</sup>. Los efectos secundarios más frecuentes son las reacciones gastrointestinales (3-13%), consistentes en náuseas, vómitos, diarreas y malestar abdominal, precisando interrumpir en estos casos el tratamiento. En un 1-8% de los casos puede verse afectado el sistema nervioso central en forma de cefalea, temblores, insomnio, ansiedad y depresión. Las reacciones dermatológicas (1-2%) consisten en erupción cutánea inespecífica, prurito, angioedema y fotosensibilización.

El levofloxacino provoca mayormente problemas de fotosensibilización. El grepafloxacino causaba principal-

**TABLA 2. Comparación de la actividad antimicrobiana (CMI90, en mg/l) de ciprofloxacino y trovafloxacino frente a los microorganismos más frecuentes en patología respiratoria<sup>40,41</sup>**

	Ciprofloxacino	Trovafloxacino
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	0,25
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,016	0,016
<i>Moraxella catarrhalis</i>	< 0,008	< 0,008
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,5	0,064
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,064	0,25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	4

CMI90: concentración de antibiótico mínima que inhibe el crecimiento en el 90% de las cepas.

**TABLA 3. Erradicación bacteriológica postratamiento en la sobreinfección respiratoria en pacientes con limitación crónica al flujo aéreo. Estudio comparativo con trovafloxacino y la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico<sup>55</sup>**

	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>
Trovafloxacino, 200 mg	90%	97%	100%
Trovafloxacino, 100 mg	84%	100%	100%
Amoxicilina-ácido clavulánico (500/125 mg/8 h)	92%	100%	100%

mente alteraciones gastrointestinales, sobre todo entre los que tomaban la dosis de 600 mg<sup>47</sup>. En algunos casos originaba alargamiento del segmento QT y torsade de pointes, motivo por el cual fue retirado del mercado farmacéutico. El trovafloxacino presentaba también bastantes efectos adversos, principalmente en los pacientes ancianos, en forma de cefalea, alteraciones gastrointestinales y mareos, sobre todo entre los que tomaban la dosis de 200 mg<sup>48,49</sup>. Las hepatitis tóxicas que se dieron en algunos pacientes motivaron que se retirase del mercado farmacéutico el pasado año. Moxifloxacino presenta fundamentalmente alteraciones gastrointestinales; en este sentido, se ha documentado la presencia de náuseas en más del 7% de los casos y diarrea en algo más del 5% de los pacientes que toman la dosis estándar de 400 mg<sup>50</sup>.

Por otra parte, estos antibióticos están contraindicados en la mujer gestante y en niños, recomendándose su prescripción a partir de los 18 años.

### Ensayos clínicos en que se compara la efectividad de las nuevas fluoroquinolonas

En un ensayo clínico realizado durante 7 días en 264 sujetos, se compararon dosis de 600 mg de grepafloxacino y 500 mg de amoxicilina cada

8 horas, hallándose una respuesta clínica del 76% en el grupo que tomó grepafloxacino y del 74% con amoxicilina, sin encontrar significación estadística; a pesar de ello, se observó mayor erradicación microbiológica en los sujetos que habían tomado grepafloxacino (89% frente al 71% de erradicación en los que tomaron amoxicilina)<sup>51,52</sup>. En un estudio en el que participaron 656 individuos durante 7-10 días, se compararon dosis de 400 y 600 mg de grepafloxacino, con 500 mg/8 h de amoxicilina. La efectividad a las 2 semanas fue del 82% entre los sujetos tratados con 400 mg de grepafloxacino y del 85% tanto entre los que tomaron 600 mg de grepafloxacino como en los que siguieron la pauta de 500 mg/8 h de amoxicilina. La erradicación microbiológica fue superior con 600 mg de grepafloxacino, pero existió una alta incidencia de efectos secundarios comparado con amoxicilina, en forma de náuseas, dispepsia y alteración del gusto<sup>53</sup>.

En otro ensayo se compararon 100 mg de trovafloxacino con 500 mg/8 h de amoxicilina. La eficacia clínica al final del tratamiento fue similar en ambos grupos (88% de curación en el grupo del trovafloxacino y un 89% en el grupo de amoxicilina). En el seguimiento, las tasas de curación fueron también parecidas (77 y 79%, respectivamente); en cambio, fue signifi-

tivamente mayor la incidencia de efectos secundarios en el grupo tratado con trovafloxacin<sup>54</sup>. En otro ensayo clínico se comparó la efectividad del trovafloxacin (200 mg/día) con la asociación amoxicilina-ácido clavulánico (500/125 mg/8 h) en el tratamiento de la exacerbación infecciosa en la limitación crónica al flujo aéreo. En éste, no se encontraron diferencias significativas ni en la curación clínica ni en la erradicación microbiológica<sup>55</sup> (tabla 3). En un ensayo clínico, moxifloxacin tomado durante 10 días (400 mg/día) demostró ser tan efectivo como amoxicilina (1 g/8 h) durante el mismo período de tiempo en el tratamiento de la neumonía típica, obteniéndose en 89% de resolución clínica al cabo de un mes de tratamiento en ambos grupos terapéuticos<sup>56</sup>. En la sobreinfección respiratoria, moxifloxacin (400 mg/día) consiguió un 89% de curación clínica con 5 días de tratamiento frente al 91% que consiguió el mismo antibiótico tomado durante 10 días, y el 91% de resolución que alcanzó claritromicina (500 mg/12 h) tomado también durante 10 días. Sin embargo, la erradicación bacteriológica fue ligeramente mayor en el grupo tratado con 10 días de moxifloxacin<sup>57</sup>.

## Resumen y recomendaciones

Las fluoroquinolonas son activas *in vitro* frente a gérmenes grampositivos y gramnegativos, mientras que las viejas quinolonas tienen un efecto marginal de actividad frente al neumococo. La actividad antibacteriana de las nuevas quinolonas respiratorias, tales como levofloxacin y moxifloxacin, es mayor. Son además más activas que ciprofloxacino para tratar infecciones neumocócicas, incluyendo cepas altamente resistentes a la penicilina. También son activas contra otros patógenos respiratorios como *Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma* y anaerobios, aunque son menos activas frente a *Pseudomonas aeruginosa*.

¿Pueden justificar estas propiedades la sustitución de los antibióticos más clásicos por estas nuevas fluoroquinolonas en el tratamiento de las infecciones respiratorias? *A priori*, las nuevas quinolonas con actividad mejorada frente a los patógenos respiratorios, particularmente *Streptococcus pneumoniae*, ofrecen en el momento actual la mejor cobertura de las diferentes posibilidades etiológi-

cas de la mayoría de las infecciones del tracto respiratorio. Sin embargo, en pacientes con sobreinfección respiratoria en la limitación crónica al flujo aéreo o en la neumonía adquirida en la comunidad, procesos para los cuales se han introducido estas nuevas fluoroquinolonas, su administración no ha mejorado la efectividad de la amoxicilina a las dosis habituales. Muchas veces ignoramos que la sensibilidad *in vitro* no se correlaciona siempre con la sensibilidad *in vivo*. El efecto *Pollyana* también denominado del falso optimismo, tan descrito en la otitis media aguda, no es más que el reflejo de esta falta de correlación. Antibióticos con una eficacia bacteriológica del 100% tienen una eficacia clínica del 89%; ambas eficacias se igualan cuando los porcentajes de ambas se hallan entre el 86 y el 89%, y por debajo de estos niveles de eficacia bacteriológica los resultados clínicos se encuentran sobreestimados, ya que antimicrobianos con una eficacia bacteriológica del 27% obtienen unos resultados clínicos del 74%<sup>58</sup>. Este fenómeno también fue demostrado por las observaciones de algunos autores, entre ellos Pallarés, al no hallar tasas de mortalidad distintas en pacientes con neumonía neumocócica invasiva tratados con penicilina tanto en los que se aislaron cepas sensibles a la penicilina como en aquellos casos producidos por cepas resistentes a la penicilina<sup>4,59</sup>.

A eso debemos unirle que la resistencia a los antimicrobianos es un hecho innegable y continuará siendo un problema a medida que se vayan utilizando estos nuevos antimicrobianos; las bacterias son muy adaptables y continuarán adquiriendo nuevos mecanismos de resistencia a los antibióticos. Otro de los aspectos a considerar son sus efectos, que en algunos casos han sido realmente graves. Éste es, sin duda, un aspecto muy importante, ya que como estas reacciones adversas son muy raras sólo pueden ser detectadas en estudios que engloben miles de pacientes, generalmente sólo disponibles en estudios de farmacovigilancia poslanzamiento. Hasta ahora se han retirado del mercado farmacéutico mundial 3 fluoroquinolonas, la primera el temafloxacin, que aunque no se llegó a comercializar en nuestro país tuvo que retirarse del mercado farmacéutico norteamericano en junio de 1992 por haber causado anemias

hemolíticas autoinmunes, y las más recientes: trovafloxacin y grepafloxacin. Por todo ello, se recomienda la utilización de los antibióticos con mayor experiencia de uso; dentro de las nuevas fluoroquinolonas, la que presenta una mayor experiencia de uso es levofloxacin, aunque comercializada en 1998 en España, ya se introdujo en Japón a finales de 1993. Basándonos en la evidencia científica, no podemos considerar a las nuevas fluoroquinolonas como fármacos de primera elección en las infecciones respiratorias. En las infecciones respiratorias inferiores como en la sobreinfección respiratoria en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica es preferible elegir un betalactámico. En los pacientes con neumonía típica leve o moderada, con una mortalidad esperada inferior al 1%, se aconseja también utilizar una penicilina de primera opción. En la neumonía atípica o en caso de duda, conviene administrar un macrólido oral como eritromicina o claritromicina, o bien doxiciclina, ya que muchas veces presentan infecciones por *Mycoplasma* o *Chlamydia*. En este contexto, podría plantearse el uso de las fluoroquinolonas en atención primaria para abordar las infecciones respiratorias graves, en que se hace necesario cubrir empíricamente todos los patógenos respiratorios más comunes<sup>20,58</sup>.

De todas formas, deberá seguir estudiándose si esta superioridad *in vitro* contra los neumococos resistentes a la penicilina ofrece alguna ventaja sobre los betalactámicos. Hasta entonces, todo hace pensar que la prescripción inadecuada de las nuevas fluoroquinolonas supondrá un incremento del coste y también un aumento significativo en las resistencias bacterianas, que en este momento ya es superior al 3% en los neumococos<sup>61</sup>. Merece la pena conseguir que el arsenal terapéutico sea utilizado de la mejor forma posible, de forma más razonada, para obtener el máximo beneficio en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Tal como refiere Norrby, debería plantearse sólo su uso en los casos en que el tratamiento estándar pueda fallar, principalmente en las neumonías adquiridas en la comunidad, en los que se sospechen infecciones mixtas, en las cuales se involucren anaerobios, y en pacientes ancianos o con enfermedades subyacentes<sup>20,52,62</sup>.

## Bibliografía

1. Mandell GL, Petri WA. Antimicrobial agents: sulfonamides, trimethoprim-sulfamethoxazole, quinolones, and agents for urinarytract infections. En: Hardman JG, Limbird LE, editores. Goodman and Gilman's basis of therapeutics (9.ª ed.). Nueva York: McGraw-Hill, 1996; 1057-1072.
2. Borchering SM, Stevens R, Nicholas RA, Corley CR, Self T. Quinolones: a practical review of clinical uses, dosing considerations, and drug interactions. *J Fam Pract* 1996; 42: 69-78.
3. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Sixth International Supplement. NCCLS Document Vol. 15, n.º 14 M100-S6. Villanova, PA, 1995.
4. Pallarés R, Linares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF et al. Resistance to penicillin and cephalosporins and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995; 333: 474-480.
5. Gaztelorrutia L, Zalacaín R, Rubio G, Hernández JL, Urra E, Hernández M. Actualidad de la penicilina en las neumonías neumocócicas extrahospitalarias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1994; 12: 17-20.
6. García J. Situación epidemiológica actual y resistencia de los patógenos respiratorios en España. *Med Clin (Barc)* 1998; 110 (Supl 1): 44-51.
7. Sánchez F, Narváez A, Iglesias R, García-Oñive E, Iníguez R, Sánchez JF. Resistencias a penicilina y eritromicina en neumonías neumocócicas extrahospitalarias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1994; 12: 475.
8. Musher DM. Pneumococcal outbreaks in nursing homes. *N Engl J Med* 1998; 338: 1915-1916.
9. Pankuch GA, Visalli MA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Activities of oral and parenteral agents against penicillin-susceptible and resistant pneumococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1499-1504.
10. Aguilar R, Rosendo J, Balcabao IP, Martín M, Giménez MJ, Frías J. Pharmacodynamic effects of amoxicillin versus cefotaxime against penicillin-susceptible and penicillin-resistant pneumococcal strains: a phase I study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1389-1391.
11. Schwarzmann SW. Novel cost-effective approaches to the treatment of community-acquired infections. *Ann Pharmacother* 1998; 32: S27-S30.
12. Verhaegen J, Verbist L. In-vitro activity of 21 beta-lactam antibiotics against penicillin-susceptible and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 381-385.
13. Spencer J, González L, Miler RP, Myers ML. Treatment of penicillin-resistant pneumococcus with penicillin: a case report. *J Fam Pract* 1997; 44: 499-503.
14. Liñares J, Tubau F. Resistencia a cefalosporinas en infecciones por *Streptococcus pneumoniae*. *Med Clin (Barc)* 1998; 110 (Supl 1): 21-24.
15. Alonso MA, Gutiérrez MN, Muñoz JL, García JA. Resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas en infecciones por *Streptococcus pneumoniae*. *Med Clin (Barc)* 1998; 110 (Supl 1): 25-30.
16. Baquero F. Trends in antibiotic resistance of respiratory pathogens: an analysis and commentary on a collaborative surveillance study. *J Antimicrob Chemother* 1997; 38 (Supl A): 117-132.
17. García J y Grupo Español para Vigilancia de Patógenos Respiratorios. Situación epidemiológica actual y resistencia de los patógenos respiratorios en España. *Med Clin (Barc)* 1998; 110 (Supl 1): 44-51.
18. Rodríguez C, Yáñez R, Rodríguez I, Pícazo JJ. Resistencia intrínseca de *Haemophilus influenzae* a los betalactámicos. *Med Clin (Barc)* 1998; 110 (Supl 1): 52-59.
19. Perea EJ. Actividad de los macrólidos sobre *Haemophilus influenzae*: una revisión clínica. *Med Clin (Barc)* 1998; 110 (Supl 1): 60-64.
20. Hooper DC. Expanding uses of fluoroquinolones: opportunities and challenges. *Ann Intern Med* 1998; 129: 908-910.
21. Alarcón T, López-Brea M. Mecanismo de acción y resistencias a fluoroquinolonas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996; 107: 472-476.
22. Baquero F, Negri MC, Morosini MI, Blázquez J. Antibiotic-selective environments. *Clin Infect Dis* 1998; 27 (Supl 1): 5-11.
23. Aguilar JM, Chacón J, Cantón R, Baquero F. The emergence of highly fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1991; 29: 349-350.
24. Acar JF, Goldstein FW. Trends in bacterial resistance to fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (Supl 1): 67-73.
25. Cooper B, Lawlor M. Pneumococcal bacteremia during ciprofloxacin therapy with ciprofloxacin. *Am J Med* 1989; 89: 383-384.
26. Garau J. Papel de las quinolonas en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Med Clin (Barc)* 1998; 110 (Supl 1): 31-35.
27. Martin SJ, Meyer JM, Chuck SK, Jung R, Messick CR, Pendland SL. Levofloxacin and sparfloxacin: new quinolone antibiotics. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 320-326.
28. Cohen MA, Huband MD, Gage JW, Yoder SL, Roland GE, Gracheck SJ. In-vitro activity of clinofloxacin, trovafloxacin, and ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 205-211.
29. Thornsberry C, Oglivie P, Kahn J, Mauriz Y. Surveillance of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States in 1996-1997 respiratory season. The Laboratory Investigator Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 29: 249-257.
30. Wise R, Adams JM. A comparison of the activity of ciprofloxacin and levofloxacin with other agents against respiratory tract pathogens. *J Chemother* 1998; 10: 276-279.
31. Edlund C, Sjoestedt S, Nord CE. Comparative effects of levofloxacin and ofloxacin on the normal oral and intestinal microflora. *Scan J Infect Dis* 1997; 29: 383-386.
32. George J, Morrissey I. The bactericidal activity of levofloxacin compared with ofloxacin, D-ofloxacin, ciprofloxacin, sparfloxacin and cefotaxime against *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 719-723.
33. Gehanno P, Berche P, and the Sinusitis Study Group. Sparfloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute purulent sinusitis. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37 (Supl A): 105-114.
34. Chien SC, Wong FA, Fowler CL, Callery-D'Amico SV, Williams RR, Nayak R et al. Double-blind evaluation of the safety and pharmacokinetics multiple oral once-daily 750-milligram and 1-gram doses of levofloxacin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 885-888.
35. Pontani D, Washton H, Bouchillon S, Johnson J. Susceptibility of European respiratory tract isolates to trovafloxacin, ciprofloxacin, clarithromycin, azithromycin and ampicillin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 413-419.
36. Jones RN, Pfaller MA, Doern GV. Comparative antimicrobial activity of trovafloxacin tested against 3049 *Streptococcus pneumoniae* isolates from the 1997-1998 respiratory infection season. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 32: 119-126.
37. Waites K, Brookings E, Nix S, Robinson A, Gray B, Swiatlo. Comparative in vitro activities of four new fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* determined by E-test. *Intern J Antimicrob Agents* 1998; 9: 215-218.
38. Visalli MA, Bajaksouzians L, Jacobs MR, Appelbaum PC. Comparative activity of trovafloxacin, alone and in combination with other agents, against Gram-negative nonfermentative rods. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1475-1481.
39. Pechere JC, Gootz TD. Bacteriological activity of trovafloxacin, a new quinolone, against respiratory tract pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 405-412.
40. Piddock LJV, Johnson M, Ricci V, Hill SL. Activities of new fluoroquinolones against fluoroquinolone-resistant pathogens of the lower respiratory tract. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2956-2960.

41. Alarcón T, Domingo D, Prieto N, Sánchez S, López-Brea M. Actividad in vitro de la trovafloxacin en 238 patógenos respiratorios. *Rev Esp Quimioter* 1998; 11: 47-51.
42. Hoogkamp-Korstanje JA. In-vitro activities of ciprofloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, ofloxacin, pefloxacin, sparfloxacin and trovafloxacin against Gram-positive and Gram-negative pathogens from respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 427-431.
43. Roblin PM, Kutlin A, Hammerschlag MR. In vitro activity of trovafloxacin against *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2033-2034.
44. Woodhad M. Pneumonia in the elderly. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34 (Supl A): 85-92.
45. Felmingham D, Robbins MJ, Tesfaslasie Y, Harding I, Shrimpton S, Gruneberg RN. Antimicrobial susceptibility of community-acquired lower respiratory tract bacterial pathogens isolated during the 1995-1996 cold season. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 411-415.
46. Schrock J, Hackman BA, Plouffe JF. Susceptibility of ninety-eight clinical isolates of *Legionella* to macrolides and quinolones using the E-test. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 28: 221-223.
47. Stahlmann R, Schwabe R. Safety profile of grepafloxacin compared with other fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40 (Supl A): 83-92.
48. Williams D, Hopkins S. Safety of trovafloxacin in treatment of lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 454-458.
49. Anónimo. Trovafloxacin. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics* 1998; 40: 30-31.
50. Ball P, Mandell L, Niki Y, Tillotson G. Comparative tolerability of the newer fluoroquinolone antibacterials. *Drug Safety* 1999; 21: 407-421.
51. Anónimo. Grepafloxacin: a new fluoroquinolone. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics* 1998; 40: 17-18.
52. O'Doherty B, Dutchman DA, Pettit R, Maroli A. Randomized, double-blind, comparative study of grepafloxacin and amoxicillin in the treatment of patients with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40 (Supl A): 73-81.
53. Langan CE, Cranfield R, Breisch S, Pettit R. Randomized, double-blind study of grepafloxacin versus amoxicillin in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40 (Supl A): 63-72.
54. O'Doherty B, Daniel R. Treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: comparison of trovafloxacin and amoxicillin in a multicentre, double-blind, double-dummy study. Trovafloxacin Bronchitis Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 441-446.
55. Leophonte P, Baldwin RJ, Pluck N. Trovafloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 434-440.
56. Balfour JB, Wiseman LR. Moxifloxacin. *Drugs* 1999; 57: 363-373.
57. Chodosh S, DeAbate CA, Haverstock D, Aneiro L, Church D and the Bronchitis Study Group. Short-course moxifloxacin therapy for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Respir Med* 2000; 94: 18-27.
58. Marchant CD, Carlin SA, Johnson CE, Shurin PA. Measuring the comparative efficacy of antibacterial agents for acute otitis media: the «Pollyana» phenomenon. *J Pediatr* 1992; 120: 72-77.
59. Spencer J, González L, Miler RP, Myers ML. Treatment of penicillin-resistant *Pneumococcus* with penicillin: a case report. *J Fam Pract* 1997; 44: 499-503.
60. Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K and the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study group for Antimicrobial Resistance. *N Engl J Med* 1997; 14: 441-446.
61. Liñares J, De la Campa AG, Pallarés R. Fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1999; 341: 1546-1548.
62. Norrby SR. New fluoroquinolones: towards expanded indications? *Current Opin Infect Dis* 1997; 10: 440-443.