

Actividad *in vitro* comparativa de garenoxacino (BMS-284756). Programa SENTRY España (1999-2000)

Elena Loza^a, Rafael Cantón^a, Álvaro Pascual^b, Fe Tubau^c, M.^a Isabel Morosini^a, Felisa Almaraz^a, Evelio Perea^b, Rogelio Martín^c, Ronald N. Jones^d y Fernando Baquero^a

^aServicio de Microbiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ^bServicio de Microbiología. Hospital Virgen Macarena. Sevilla. ^cServicio de Microbiología. Hospital Bellvitge. Barcelona. España. ^dThe Jones Group. Iowa. Estados Unidos.

FUNDAMENTO. Evaluar la actividad *in vitro* de la nueva des-fluoro (6) quinolona garenoxacino (BMS-284756) comparativamente con ciprofloxacino, levofloxacino y gatifloxacino frente a microorganismos recogidos en 1999 y 2000 durante el programa SENTRY.

MÉTODOS. Se estudiaron 2.599 aislados procedentes del Hospital Ramón y Cajal (Madrid), Virgen Macarena (Sevilla) y Bellvitge (Barcelona). Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) se realizaron por microdilución (National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS).

RESULTADOS. Frente a *Enterobacteriaceae* el rango de CIM modal de garenoxacino fue $\leq 0,03$ -0,12 mg/l, similar al resto de quinolonas. El 70% de los aislados de *Pseudomonas aeruginosa* fueron sensibles a garenoxacino y el 85% a ciprofloxacino y levofloxacino. Garenoxacino fue la quinolona más activa en *Staphylococcus aureus* (sensibles y resistentes a meticilina), con valores de CIM₉₀ de $\leq 0,03$ y 2 mg/l, respectivamente. Todos los aislados de *Streptococcus pneumoniae* fueron sensibles a garenoxacino y su actividad no se modificó en los que presentaban sensibilidad disminuida a penicilina; en términos de CIM₉₀, garenoxacino fue 16 veces más activa que ciprofloxacino y levofloxacino y de 4 a 8 veces más que gatifloxacino. Los seis aislados de *S. pneumoniae* resistentes a ciprofloxacino presentaron valores de CIM de garenoxacino entre $\leq 0,03$ y 0,5 mg/l. Frente a *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* garenoxacino tuvo una excelente actividad (CIM $\leq 0,06$ mg/l), al igual que el resto de quinolonas. **CONCLUSIONES.** La actividad de garenoxacino fue similar a la del resto de quinolonas frente a *Enterobacteriaceae*, inferior en *P. aeruginosa* y superior frente a microorganismos grampositivos, incluyendo *S. aureus* resistentes a meticilina y *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida a penicilina.

Palabras clave: Garenoxacino. Fluoroquinolonas. Actividad *in vitro*.

Comparative *in vitro* activity of garenoxacin (BMS-284756). Sentry program, Spain (1999-2000)

INTRODUCTION. To evaluate the *in vitro* activity of the new des-fluoro quinolone, garenoxacin (BMS-284756), compared to activities of ciprofloxacin, levofloxacin, and gatifloxacin in clinical isolates recovered over 1999 and 2000 within the SENTRY antimicrobial surveillance program.

METHODS. Quinolone-MICs were performed using the standard NCCLS microdilution technique in 2599 isolates recovered from Hospital Ramón y Cajal (Madrid), Virgen Macarena (Sevilla), and Bellvitge (Barcelona).

RESULTS. The modal MIC range value exhibited by garenoxacin (≤ 0.03 -0.12 mg/L) for *Enterobacteriaceae* was similar to that of the other quinolones tested. A total of 70% of *Pseudomonas aeruginosa* isolates were susceptible to garenoxacin and 85% to ciprofloxacin and levofloxacin. Garenoxacin exhibited the highest activity in *Staphylococcus aureus*, including both methicillin-susceptible and -resistant isolates, with MIC₉₀ values of ≤ 0.03 and 2 mg/L, respectively. All *Streptococcus pneumoniae* isolates were susceptible to garenoxacin, regardless of their penicillin susceptibility status; in terms of MIC₉₀, garenoxacin was 16 times more active than ciprofloxacin and levofloxacin and 4-8 times more active than gatifloxacin. All 6 ciprofloxacin-resistant *S. pneumoniae* strains showed garenoxacin MIC values ranging from ≤ 0.03 to 0.5 mg/L. In *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*, garenoxacin displayed excellent *in vitro* activity (MIC ≤ 0.06 mg/L), similar to that of the other quinolones tested.

CONCLUSIONS. Garenoxacin activity was similar to the activity of other quinolones in *Enterobacteriaceae*, but was lower in *P. aeruginosa*. Garenoxacin activity was clearly higher than that of other quinolones in gram-positive isolates, including methicillin-resistant *S. aureus* and *S. pneumoniae* with reduced penicillin susceptibility.

Key words: Garenoxacin. Fluoroquinolones. *In vitro* activity.

Introducción

Durante los últimos años ha surgido la necesidad de disponer de nuevas alternativas terapéuticas en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, debido al

Correspondencia: Dra. E. Loza.
Servicio de Microbiología. Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. de Colmenar, km 9. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: eloza.hrc@salud.madrid.org

Manuscrito recibido el 19-09-2002; aceptado el 23-01-2003.

incremento de la resistencia a los antimicrobianos de los microorganismos responsables de éstas. La búsqueda de nuevos fármacos ha sido impulsada también por la demanda de encontrar opciones con escasa toxicidad y perfiles farmacocinéticos y microbiológicos que permitan el tratamiento por vía oral con dosis únicas diarias en monoterapia¹.

Uno de los grupos de antimicrobianos más dinámico en cuanto al desarrollo de nuevas moléculas es el de las quinolonas. Sin embargo, las primeras fluoroquinolonas, entre ellas norfloxacin y ciprofloxacino, con actividad frente a la mayoría de cocos y bacilos gramnegativos, muestran limitada actividad frente a las bacterias grampositivas². Estas deficiencias han tratado de minimizarse analizando la relación entre la estructura química y la actividad antimicrobiana, lo que ha dado lugar a la aparición de un nuevo grupo de quinolonas en el que se prescinde del átomo de F característico en la posición 6 del anillo dihidroquinoleína [des-fluoro-6-quinolonas]. Garenoxacino (BMS-284756, TM-3811ME) es el primer representante de este grupo. Posee un amplio espectro de actuación y una excelente actividad intrínseca frente a microorganismos grampositivos, superior a la de ciprofloxacino e incluyendo *Streptococcus pneumoniae* multirresistente. Asimismo, es activa frente a microorganismos gramnegativos y anaerobios³⁻⁷.

En este estudio se evaluó la actividad *in vitro* de la nueva des-fluoro-6-quinolona garenoxacino frente a un amplio número de aislados clínicos, con especial énfasis en patógenos respiratorios que producen infecciones en la comunidad, y se comparó con la de tres fluoroquinolonas: ciprofloxacino, levofloxacino y gatifloxacino. Los aislados constituyen la totalidad de los coleccionados en tres hospitales españoles en los años 1999 y 2000 durante el programa SENTRY. Este programa internacional de vigilancia de antimicrobianos, cuyo propósito es el de identificar la aparición de resistencia a éstos, se inició en 1997, está centralizado en Iowa (EE.UU.) y se lleva a cabo mediante un proceso de recogida de aislados de países de todo el mundo⁸.

Métodos

Aislados bacterianos y laboratorios participantes

Se seleccionaron todos los aislados bacterianos (n = 2.599) recogidos para el programa SENTRY durante los años 1999 y 2000 procedentes del Hospital Ramón y Cajal (Madrid), Hospital Virgen Macarena (Sevilla) y Hospital Bellvitge (Barcelona). La colección incluía 965 *Enterobacteriaceae*, 325 bacilos gramnegativos no fermentadores (BGNNF), 644 microorganismos grampositivos (incluyendo 64 *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina [SARM]) y 460 patógenos respiratorios (246 *S. pneumoniae*, 134 de los cuales presentaban sensibilidad disminuida a la penicilina, 120 *Haemophilus influenzae* y 94 *Moraxella catarrhalis*).

La identificación de los aislados se realizó utilizando los sistemas de rutina de cada laboratorio.

Determinación de la sensibilidad a antimicrobianos

Además de garenoxacino (Bristol-Myers Squibb, Wallingford, CT, EE.UU.) se evaluaron ciprofloxacino (Bayer AG, Wuppertal, Alemania), levofloxacino (Aventis Ltd, Uxbridge, Gran Bretaña) y gatifloxacino (Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ, EE.UU.). El estudio de la concentración inhibitoria mínima (CIM) fue

centralizado en el Departamento de Patología (Medical Microbiology Division) de la Universidad de Iowa y en The Jones Group, Iowa (EE.UU.) utilizando la técnica estándar de microdilución recomendada por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)⁹. Los paneles de microdilución fueron suministrados por MicroScan (Sacramento, CA, EE.UU.) y PML Microbiologicals (Wilsonville, OR, EE.UU.).

Puntos de corte y análisis de los resultados

Se utilizaron los puntos de corte recomendados por el NCCLS⁹ y para garenoxacino los mismos que para gatifloxacino. En la comparación de porcentajes de sensibilidad se empleó la prueba chi cuadrado (χ^2).

Resultados

Garenoxacino frente a *Enterobacteriaceae*

La actividad comparativa de garenoxacino, expresada en rango de CIM, CIM₅₀, CIM₉₀, moda y porcentaje de sensibilidad, se muestra en la tabla 1. Considerando el conjunto de todas la enterobacterias, la actividad de garenoxacino fue similar a la del resto de quinolonas ensayadas con un rango de CIM modal $\leq 0,03$ -0,12 mg/l, a excepción de *Serratia marcescens*. Frente a este microorganismo, la actividad intrínseca de garenoxacino fue inferior, con valores de CIM modales de 2 mg/l.

Entre las enterobacterias estudiadas, el porcentaje de aislados resistentes al ácido nalidíxico fue del 20,8%, a garenoxacino del 10,3% y a ciprofloxacino del 9,8%. La diferencia porcentual entre garenoxacino y ciprofloxacino no fue estadísticamente significativa. Garenoxacino mostró una actividad similar a ciprofloxacino tanto en aislados sensibles (tabla 1) como resistentes al ácido nalidíxico (fig. 1).

Garenoxacino frente a BGNNF

Los resultados se presentan en la tabla 2. Frente a *Pseudomonas aeruginosa* la actividad de garenoxacino fue inferior a la del resto de las quinolonas. Aproximadamente

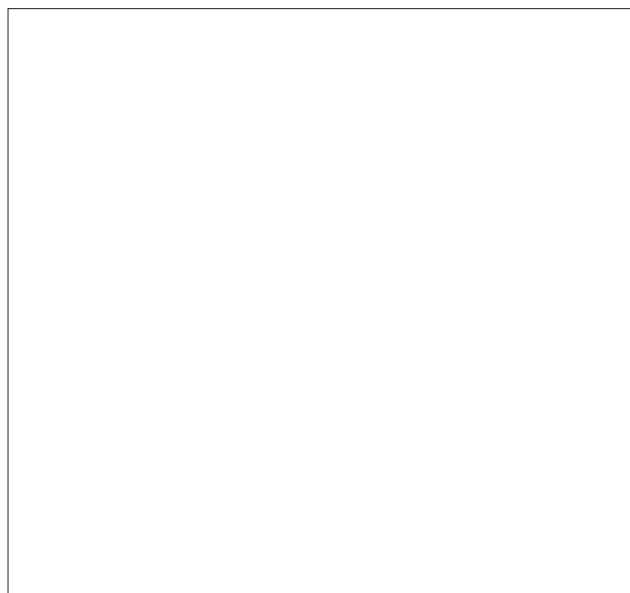


Figura 1. Actividad de garenoxacino y ciprofloxacino en aislados de *Enterobacteriaceae* resistentes al ácido nalidíxico.

TABLA 1. Actividad comparativa de garenoxacino frente a *Enterobacteriaceae*

Microorganismo (n.º)	Antibiótico	CIM (mg/l)				Porcentaje sensibles
		Rango	CIM ₅₀	CIM ₉₀	Moda	
<i>Escherichia coli</i> (547)	Garenoxacino	≤ 0,03- > 4	≤ 0,03	> 4	≤ 0,03	84,0
	Ciprofloxacino	≤ 0,25- > 2	≤ 0,25	> 2	≤ 0,25	83,9
	Levofloxacino	≤ 0,03- > 4	≤ 0,03	4	≤ 0,03	84,6
	Gatifloxacino	≤ 0,03- > 4	≤ 0,03	> 4	≤ 0,03	85,1
<i>Proteus</i> spp. (63)	Garenoxacino	0,06- > 4	0,5	> 4	0,25	84,1
	Ciprofloxacino	≤ 0,25- > 2	≤ 0,25	2	≤ 0,25	85,7
	Levofloxacino	≤ 0,03- > 4	0,12	1	0,06	98,4
	Gatifloxacino	≤ 0,03-4	0,25	2	0,12	93,6
<i>Salmonella</i> spp. (25)	Garenoxacino	≤ 0,03-2	0,12	0,5	0,12	100
	Ciprofloxacino	≤ 0,25-0,5	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25	100
	Levofloxacino	≤ 0,03-1	≤ 0,03	0,25	≤ 0,03	100
	Gatifloxacino	≤ 0,03-1	≤ 0,03	0,5	≤ 0,03	100
<i>Klebsiella</i> spp. (152)	Garenoxacino	≤ 0,03- > 4	0,12	0,25	0,12	99,3
	Ciprofloxacino	≤ 0,25- > 2	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25	98,0
	Levofloxacino	≤ 0,03- > 4	≤ 0,03	0,12	≤ 0,03	98,6
	Gatifloxacino	≤ 0,03-4	≤ 0,03	0,06	≤ 0,03	99,3
<i>Enterobacter</i> spp. (103)	Garenoxacino	≤ 0,03- > 4	0,12	0,25	0,06	98,0
	Ciprofloxacino	≤ 0,25- > 2	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25	96,1
	Levofloxacino	≤ 0,03- > 4	≤ 0,03	0,12	≤ 0,03	98,0
	Gatifloxacino	≤ 0,03-4	≤ 0,03	0,12	≤ 0,03	98,0
<i>Citrobacter</i> spp. (20)	Garenoxacino	≤ 0,03- > 4	0,25	1	0,12	90,0
	Ciprofloxacino	≤ 0,25- > 2	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25	90,0
	Levofloxacino	≤ 0,03- > 4	≤ 0,03	0,5	≤ 0,03	90,0
	Gatifloxacino	≤ 0,03-4	0,06	0,5	≤ 0,03	90,0
<i>Serratia</i> spp. (31)	Garenoxacino	0,12-4	2	4	2	87,1
	Ciprofloxacino	≤ 0,25-1	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25	100
	Levofloxacino	≤ 0,03-0,5	0,12	0,25	≤ 0,12	100
	Gatifloxacino	≤ 0,03-1	0,25	0,5	0,25	100
<i>Morganella morganii</i> (24)	Garenoxacino	≤ 0,03- > 4	0,12	0,25	0,12	99,3
	Ciprofloxacino	≤ 0,25- > 2	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25	98,0
	Levofloxacino	≤ 0,03- > 4	≤ 0,03	0,12	≤ 0,03	98,6
	Gatifloxacino	≤ 0,03-4	≤ 0,03	0,06	≤ 0,03	99,3

TABLA 2. Actividad comparativa de garenoxacino frente a BGNF

Microorganismo (n.º)	Antibiótico	CIM (mg/l)				Porcentaje sensibles
		Rango	CIM ₅₀	CIM ₉₀	Moda	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (227)	Garenoxacino	≤ 0,03- > 4	2	> 4	1	66,9
	Ciprofloxacino	≤ 0,25- > 2	≤ 0,25	> 2	≤ 0,25	84,5
	Levofloxacino	≤ 0,03- > 4	0,5	4	0,5	85,0
	Gatifloxacino	≤ 0,03- > 4	1	> 4	0,5	80,1
<i>Acinetobacter baumannii</i> (63)	Garenoxacino	≤ 0,03- > 4	> 4	> 4	> 4	15,6
	Ciprofloxacino	≤ 0,25- > 2	> 2	> 2	> 2	15,6
	Levofloxacino	≤ 0,03- > 4	> 4	> 4	> 4	8,2
	Gatifloxacino	≤ 0,03- > 4	> 4	> 4	> 4	8,2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (12)	Garenoxacino	0,25- > 4	1	4	1	100
	Ciprofloxacino	0,5- > 2	2	> 2	1	75,0
	Levofloxacino	0,12-2	0,5	1	1	100
	Gatifloxacino	1-2	0,5	1	0,5	100
Otros BGNF* (23)	Garenoxacino	≤ 0,03- > 4	0,12	> 4	> 4	
	Ciprofloxacino	≤ 0,25- > 2	≤ 0,25	> 2	> 2	
	Levofloxacino	0,12- > 4	0,5	> 4	> 4	
	Gatifloxacino	0,06- > 4	0,5	> 4	> 4	

**Burkholderia* spp. (n = 2), *Ralstonia* spp. (n = 2), *Chryseobacterium* spp. (n = 2), *Comamonas* spp. (2), *Flavobacterium* spp. (n = 1), *Acinetobacter* spp. (n = 8), *Alcaligenes* spp. (n = 2), *Pseudomonas* spp. (n = 4).

el 85% de los aislados fueron sensibles a ciprofloxacino y levofloxacino, porcentaje que disminuye hasta el 70% en el caso de garenoxacino. En *Acinetobacter baumannii*, al igual que el resto de quinolonas ensayadas, garenoxacino presentó un bajo porcentaje de sensibilidad (< 20%). Por el contrario, en *Stenotrophomonas maltophilia* mostró el

mismo valor de CIM₉₀ (1 mg/l) que ciprofloxacino y levofloxacino, aunque inferior al de gatifloxacino (0,5 mg/l). Frente a otros BGNF su actividad fue variable y, en general, superponible a la del resto de quinolonas.

TABLA 3. Actividad comparativa de garenoxacino frente a cocos grampositivos

Microorganismo (n°)	Antibiótico	CIM (mg/l)				Porcentaje sensibles
		Rango	CIM ₅₀	CIM ₉₀	Moda	
<i>Staphylococcus aureus</i> sensibles a meticilina (234)	Garenoxacino	≤ 0,03-4	≤ 0,03	0,06	≤ 0,03	99,1
	Ciprofloxacino	≤ 0,25- > 2	≤ 0,25	0,5	≤ 0,25	94,8
	Levofloxacino	≤ 0,03- > 4	0,12	0,25	0,12	97,6
	Gatifloxacino	≤ 0,03- > 4	0,06	0,12	0,06	97,8
<i>S. aureus</i> resistentes a meticilina (64)	Garenoxacino	≤ 0,03- > 4	1	2	2	95,3
	Ciprofloxacino	≤ 0,25- > 2	> 2	> 2	> 2	4,6
	Levofloxacino	≤ 0,03- > 4	2	4	4	91,3
	Gatifloxacino	≤ 0,03- > 4	2	> 4	2	34,3
<i>S. coagulasa</i> negativa (143)	Garenoxacino	≤ 0,03- > 4	0,06	2	≤ 0,03	86,4
	Ciprofloxacino	≤ 0,25- > 2	1	> 2	≤ 0,25	52,4
	Levofloxacino	≤ 0,06- > 4	2	2	0,12	44,4
	Gatifloxacino	≤ 0,03- > 4	2	2	0,12	94,4
<i>Enterococcus</i> spp. (148)	Garenoxacino	≤ 0,03- > 4	0,5	> 4	0,25	66,8
	Ciprofloxacino	≤ 0,25- > 2	2	> 2	> 2	44,5
	Levofloxacino	0,25- > 4	2	> 4	1	63,0
	Gatifloxacino	0,12- > 4	0,5	> 4	0,5	65,5
<i>Streptococcus</i> grupo <i>viridans</i> (33)	Garenoxacino	≤ 0,03- > 4	0,06	0,12	0,06	100
	Ciprofloxacino	≤ 0,25- > 2	2	> 2	2	87,8*
	Levofloxacino	0,25-2	0,5	1	0,5	100
	Gatifloxacino	≤ 0,03-0,5	0,25	0,5	0,25	100
<i>S. agalactiae</i> (22)	Garenoxacino	≤ 0,03-0,12	0,06	0,12	0,06	100
	Ciprofloxacino	0,25-2	0,5	1	0,5	100*
	Levofloxacino	0,5-1	0,5	0,5	0,5	100
	Gatifloxacino	0,12-0,5	0,25	0,25	0,25	100

* ≤ 2 mg/l.

TABLA 4. Actividad comparativa de garenoxacino frente a patógenos respiratorios de la comunidad

Microorganismo (n°)	Antibiótico	CIM (mg/l)				Porcentaje sensibles
		Rango	CIM ₅₀	CIM ₉₀	Moda	
<i>S. pneumoniae</i> penicilina sensible (112)	Garenoxacino	≤ 0,03-1	0,06	0,12	0,06	100
	Ciprofloxacino	≤ 0,25- > 2	1	2	1	98,2*
	Levofloxacino	≤ 0,03-1	0,5	1	1	100
	Gatifloxacino	0,06-2	0,25	0,5	0,25	99,1
<i>S. pneumoniae</i> penicilina intermedio (55)	Garenoxacino	≤ 0,03-0,12	0,06	0,06	0,06	100
	Ciprofloxacino	≤ 0,25- > 2	1	2	1	98,2*
	Levofloxacino	0,03-1	0,5	1	1	100
	Gatifloxacino	0,06-0,5	0,25	0,25	0,25	100
<i>S. pneumoniae</i> penicilina resistente (79)	Garenoxacino	≤ 0,03-1	0,06	0,12	0,06	100
	Ciprofloxacino	≤ 0,25- > 2	1	2	1	96,2*
	Levofloxacino	0,06-2	0,5	1	0,5	100
	Gatifloxacino	0,1-0,25	0,25	0,25	0,25	100
<i>Haemophilus influenzae</i> (120)	Garenoxacino	≤ 0,03-0,06	≤ 0,03	≤ 0,03	≤ 0,03	100
	Ciprofloxacino	≤ 0,01-0,06	≤ 0,01	0,03	≤ 0,01	100
	Levofloxacino	≤ 0,03-0,06	≤ 0,03	≤ 0,03	≤ 0,03	100
	Gatifloxacino	≤ 0,03-0,06	≤ 0,03	≤ 0,03	≤ 0,03	100
<i>Moraxella catarrhalis</i> (94)	Garenoxacino	≤ 0,03-0,06	≤ 0,03	≤ 0,03	≤ 0,03	100
	Ciprofloxacino	≤ 0,01-0,06	0,03	0,06	≤ 0,01	100
	Levofloxacino	≤ 0,03-0,12	≤ 0,03	0,06	≤ 0,03	100
	Gatifloxacino	≤ 0,03-0,06	≤ 0,03	0,06	≤ 0,03	100

* ≤ 2 mg/l.

Garenoxacino frente a estafilococos y enterococos

Garenoxacino fue la quinolona más activa frente a *S. aureus*, tanto sensibles como resistentes a la meticilina, con valores de CIM₉₀ de ≤ 0,03 y 2 mg/l, respectivamente (tabla 3). El porcentaje de aislamientos de SARM sensibles a garenoxacino fue significativamente mayor ($p < 0,001$) para garenoxacino (95,3%) que para ciprofloxacino (4,6%). En *Staphylococcus coagulasa* negativa, garenoxacino se

mostró superior a ciprofloxacino y levofloxacino y similar a gatifloxacino.

Frente a enterococo, garenoxacino fue de nuevo la quinolona más activa, alcanzando un porcentaje de aislados sensibles del 66,8 frente al 44,5% de ciprofloxacino (tabla 3).

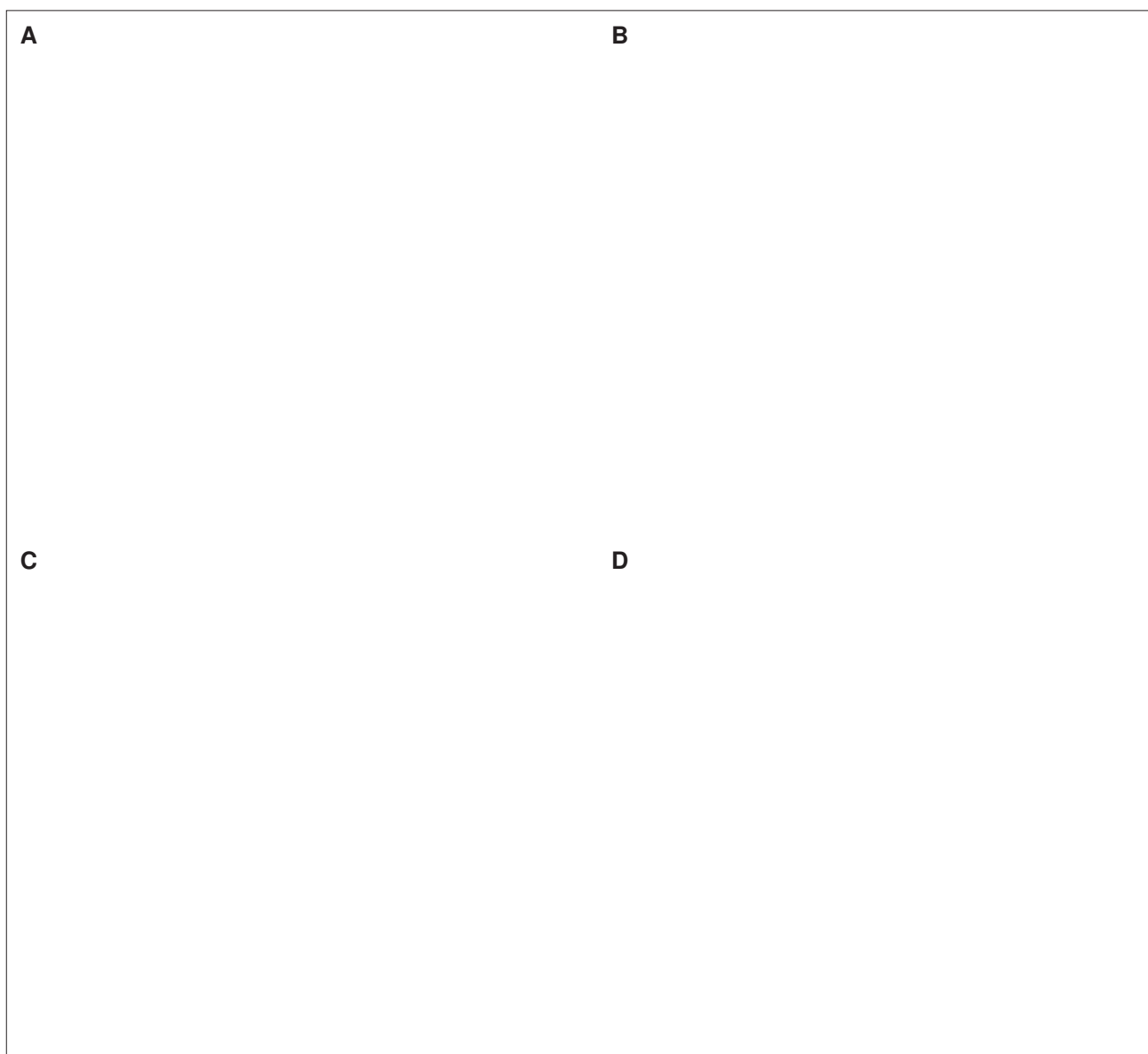


Figura 2. Actividad de garenoxacino (A), ciprofloxacino (B), levofloxacino (C) y gatifloxacino (D), en aislados de *S. pneumoniae* con diferentes niveles de sensibilidad a penicilina.

Garenoxacino frente a patógenos respiratorios de la comunidad

Como se muestra en la tabla 4, todos los aislados de *S. pneumoniae* fueron sensibles a garenoxacino y su actividad no se modificó al considerar por separado los aislados con diferente nivel de sensibilidad a penicilina. En términos de CIM₉₀, garenoxacino (CIM₉₀, 0,06-0,12 mg/l) fue muy superior a ciprofloxacino (CIM₉₀, 2 mg/l), levofloxacino (CIM₉₀, 1 mg/l) y gatifloxacino (CIM₉₀, 0,25 mg/l). El porcentaje de aislamientos inhibidos por 0,5 mg/l de garenoxacino y gatifloxacino (99,6%) fue significativamente mayor ($p < 0,001$) que el de ciprofloxacino (21,1%) y levofloxacino (52,4%). Hay que señalar que 6 aislados de *S. pneumoniae*, 2,4% del total, resistentes a ciprofloxacino (CIM > 2 mg/l), presentaron valores de garenoxacino entre $\leq 0,03$ y 0,5 mg/l (fig. 2).

Frente a *H. influenzae* y *M. catarrhalis*, garenoxacino, al igual que el resto de quinolonas, demostró una excelente actividad con valores de CIM $\leq 0,06$ mg/l (tabla 4).

En las tablas no se muestran otras especies cuyo número de aislados fue inferior a 10.

Discusión

Desde 1997, el programa internacional SENTRY monitoriza la actividad antibacteriana de nuevos agentes para conocer la emergencia de cepas resistentes y facilitar posibles estrategias de intervención cuando los nuevos compuestos se utilicen en la práctica clínica¹⁰. España, a través de tres hospitales, participa en este programa desde su inicio y, en esta línea, se realiza este trabajo para evaluar el comportamiento de las quinolonas, con especial énfasis en garenoxacino, frente a todos los aislados de nuestro país

recogidos a través del programa SENTRY durante los años 1999 y 2000.

El estudio de la sensibilidad *in vitro* de las cuatro quinolonas indica que garenoxacino es la que presenta mayor actividad intrínseca y más amplio espectro de actividad frente a microorganismos grampositivos, confirmando lo anteriormente publicado^{3,5,6}. Considerando como punto de corte de sensibilidad a garenoxacino una CIM ≤ 2 mg/l, el 95% de los 64 SARM estudiados fue sensible a garenoxacino, mientras que sólo un 4,6% lo fue a ciprofloxacino. Esta circunstancia ha sido también demostrada por otros autores^{11,12} y está relacionada con la mayor actividad intrínseca de garenoxacino, comparada con la de otras fluoroquinolonas, frente a *S. aureus*, tanto sensibles como resistentes a meticilina, que presentan mutaciones en *parC* y/o *gyrA*. En el caso de garenoxacino, es necesaria la presencia simultánea de mutaciones en las QRDR (*quinolone resistance-determining region*) de ambas topoisomerasas para elevar significativamente sus valores de CIM. Sin embargo, en ausencia de datos clínicos, parece prudente no utilizar las nuevas quinolonas frente a cepas resistentes a ciprofloxacino, ya que durante el tratamiento se podría favorecer la aparición de nuevas mutaciones que, añadidas a las ya existentes, invalidarían los nuevos compuestos. Experiencias previas con ciprofloxacino y levofloxacino^{13,14} han demostrado que se puede desarrollar resistencia a quinolonas en estafilococos, en particular en los SARM, por el uso de estos agentes, por lo que se requieren estudios clínicos que demuestren que garenoxacino no induce este mismo efecto.

Frente a los patógenos más frecuentemente responsables de las infecciones respiratorias de la comunidad, nuestros resultados, en la línea de otros autores^{3-6,15}, muestran que garenoxacino es muy eficaz. Es 16 veces más activa que ciprofloxacino y levofloxacino y 4-8 veces más que gatifloxacino en *S. pneumoniae*, incluidos los aislados que presentan sensibilidad disminuida a la penicilina. Por otra parte, su efectividad frente a patógenos como *H. influenzae* y *M. catarrhalis* posibilitan su utilización en el tratamiento de las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad¹⁶, más aún cuando se ha comprobado su actividad *in vitro* frente a *Mycoplasma*, *Legionella* y *Chlamydia*^{6,17,18}.

El incremento de la actividad de garenoxacino frente a grampositivos, comparado con otras quinolonas, se acompaña de un relativo descenso de ésta frente a bacilos gramnegativos, lo que se traduce en una similar eficacia en *Enterobacteriaceae* y menor en *P. aeruginosa*, donde ciprofloxacino continúa siendo la mejor alternativa^{5,6}. La alta tasa de resistencia a quinolonas en enterobacterias, en particular en *E. coli*, encontrada en nuestro estudio y ampliamente descrita en la literatura médica¹⁹, sólo es el reflejo de su incremento progresivo debido a diversos factores, entre ellos su amplia utilización en el tratamiento de las infecciones urinarias^{20,21} y en la profilaxis de pacientes con neutropenia²². Ninguna de las quinolonas estudiadas exhibe una significativa actividad frente a *A. baumannii*.

El amplio espectro de actuación de garenoxacino así como su excelente biodisponibilidad oral y sus favorables parámetros farmacocinéticos²³, presentan a este antimicrobiano, primero del grupo de las des-fluoro-6-quinolonas, como una alternativa que debe considerarse en el tratamiento de las infecciones respiratorias de la comunidad, incluidas las producidas por

S. pneumoniae resistentes a los fármacos de elección, y otras causadas por patógenos sensibles a ciprofloxacino como enterobacterias y estafilococos.

Bibliografía

- Hamilton DC, Ludlam H. New anti-Gram-positive agents. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:232-7.
- Thomson CJ. The global epidemiology of resistance to ciprofloxacin and the changing nature of antibiotic resistance: a 10 year perspective. *J Antimicrob Chemother* 1999;43(Suppl A):31-40.
- Bassetti M, Dembry LM, Farrel PA, Callan DA, Andriole VT. Antimicrobial activities of BMS-284756 compared with those of fluoroquinolones and beta-lactams against gram-positive clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:234-8.
- Pankuch GA, Nagai K, Davies TA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antipneumococcal activity of BMS 284756 compared to those of six other agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:251-4.
- Weller TM, Andrews JM, Jevons G, Wise R. The *in vitro* activity of BMS-284756, a new des-fluorinated quinolone. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:177-84.
- Fung-Tomc JC, Minassian B, Kolek B, Huczko E, Aleksunes L, Stickle T, et al. Antibacterial spectrum of a novel des-fluoro(6) quinolone, BMS-284756. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3351-6.
- Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, Warren YA, Tyrrell KL, Fernández H. *In vitro* activities of the des-fluoro-6-Quinolone BMS-284756 against aerobic and anaerobic pathogens isolated from skin and soft tissue animal and human bite wound infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46: 866-70.
- Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Kugler K. Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: Frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY antimicrobial surveillance program (United States and Canada, 1997). *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1762-70.
- NCCLS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 11th informational supplement. Wayne: NCCLS, 2001.
- Jones RN, Pfaller MA. *In vitro* activity of newer fluoroquinolones for respiratory tract infections and emerging patterns of antimicrobial resistance: data from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Clin Infect Dis* 2000;31 (Suppl 2):16-23.
- Low DE, Muller M, Duncan CL, Willey BM, De Azavedo JC, McGeer A, et al. Activity of BMS-284756, a novel des-fluoro(6) quinolone, against *Staphylococcus aureus*, including contributions of mutations to quinolone resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1119-21.
- Fung-Tomc J, Valera L, Minassian B, Bonner D, Gradelski E. Activity of the novel des-fluoro(6) quinolone BMS-284756 against methicillin-susceptible and -resistant staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:735-8.
- Blumberg HM, Rimland D, Carrol DJ, Terry P, Wachsmuth IK. Rapid development of ciprofloxacin resistance in methicillin-susceptible and -resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 1991;163:1279-85.
- Humphreys H, Mulvihill E. Ciprofloxacin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1985;17:383.
- Boswell FJ, Andrews JM, Wise R. Comparison of the *in vitro* activities of BMS-284756 and four fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:446-7.
- Biedenbach DJ, Jones RN, Pfaller MA; The SENTRY Participants Group (Americas and Europe). Activity of BMS284756 against 2,681 recent clinical isolates of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*: Report from The SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000) in Europe, Canada and the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;39: 245-50.
- Malay S, Roblin PM, Reznik T, Kutlin A, Hammerschlag MR. *In vitro* activities of BMS-284756 against *Chlamydia trachomatis* and recent clinical isolates of *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46: 517-8.
- Dubois J, St-Pierre C. *In vitro* susceptibility study of BMS-284756 against *Legionella* species. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;41:79-82.
- Garau J, Xercavins M, Rodríguez-Carballeira M, Gómez-Vera JR, Coll I, Vidal D, et al. Emergence and dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the community. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43: 2736-41.
- Muder RR, Brennen C, Goetz AM, Wagener MM, Rihs JD. Association with prior fluoroquinolone therapy of widespread ciprofloxacin resistance among gram-negative isolates in a Veterans affairs medical center. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:246-58.
- Aguiar JM, Chacón J, Cantón R, Baquero F. The emergence of highly fluoroquinolone-resistant *E. coli* in community-acquired urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1992;29:349-50.
- Carratalá J, Fernández-Sevilla A, Tubau F, Callis M, Gudiol F. Emergence of quinolone-resistant *Escherichia coli* bacteremia in neutropenic patients with cancer who have received prophylactic norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1995;20:557-60.
- Wise R, Gee T, Marshall G, Andrews JM. Single-dose pharmacokinetics and penetration of BMS 284756 into an inflammatory exudate. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:242-4.