

Notas Farmacológicas

Nuevas quinolonas: ¿qué papel deben ocupar en nuestro vademécum?

El primer miembro de la familia de las quinolonas, el ácido nalidíxico, fue sintetizado en 1962.¹ Era clínicamente útil para tratar las infecciones urinarias. Desde entonces, la familia fue ampliándose en número, espectro de actividad antibacteriana y utilidad clínica. A semejanza de lo que ocurre con las cefalosporinas, las quinolonas han sido clasificadas en generaciones de acuerdo con fecha de aparición y espectro. Las quinolonas de 1ª generación (**ácido nalidíxico, cinoxacina**) fueron rápidamente reemplazadas por las de 2ª o fluoroquinolonas, muy activas contra bacilos Gram negativos aerobios, sólo moderadamente activas contra *Chlamydia* y *Mycoplasma*, activas contra *S. Aureus* pero con alto potencial de desarrollo de resistencia; y con pobre actividad sobre anaerobios y estreptococos (especialmente *S. pneumoniae*). Esta segunda generación es heterogénea, porque incluye agentes como **norfloxacina** (cuya indicación es el tratamiento de infecciones urinarias), **ciprofloxacina** (cuyo espectro de actividad es notablemente más amplio, y aún hoy sigue siendo entre todas las quinolonas la de mejor actividad frente a *P. aeruginosa*), y **ofloxacina, levofloxacina y pefloxacina** (difieren de la ciprofloxacina por ser ligeramente más activas frente a cocos Gram positivos y por perder algo de actividad frente a bacilos Gram negativos aerobios). La 3ª generación incluye **sparfloxacina, tosufloxacina, pazufloxacina, grepfloxacina y gatifloxacina** (la única del grupo disponible actualmente en Argentina). Este grupo conserva excelente actividad frente a bacilos Gram negativos aerobios (si bien ligeramente inferior a ciprofloxacina), son moderadamente activas frente a *P. aeruginosa*, pero con respecto a la 2ª generación ganan en actividad frente a *Chlamydia* y *Mycoplasma*. Tienen también mejor actividad frente a estreptococos (especialmente *S. pneumoniae*) y podrían tener menor potencial de resistencia a *S. aureus* contra el cual son activas. La 4ª generación comprende compuestos de muy amplio espectro (comparable al del imipenem) e incluye a la **clinafloxacina, la sitafloracina, la gemifloxacina, la trovafloxacina y la moxifloxacina** (estas dos últimas disponibles comercialmente en la Argentina). Este grupo de quinolonas conserva la actividad de las de 3ª generación, agregando eficacia frente a *S. pneumoniae* resistente a penicilina, estreptococos, *S. aureus* meticilino-sensible; es frecuentemente activo frente a microorganismos multirresistentes, y es único entre las quinolonas en su actividad anti-anaeróbica.^{1,2} La información precedente debe ser tenida en cuenta a la hora de considerar la prescripción de uno de estos fármacos. Las preguntas que el generalista o el internista debieran formularse podrían ser las siguientes:

1. ¿Es ésta una indicación aceptada para prescribir una quinolona?
2. ¿Existe una alternativa antibiótica de menor costo e igual efectividad?
3. Una vez tomada la decisión de elegir una quinolona: ¿Existe alguna ventaja /interacción medicamentosa que justifique el uso de una quinolona respecto a otra?
4. En el caso de las quinolonas orales de 3ª y 4ª generación (nuevas quinolonas) se debe además considerar: ¿es realmente necesario usar un antibiótico cuya actividad puede semejar a la del imipenem endovenoso?

La información disponible acerca de los usos aceptables de las quinolonas es amplia. Son efectivas en una amplia variedad de infecciones; son de **elección** en las siguientes situaciones clínicas: **infecciones urinarias complicadas, fiebre tifoidea y paratifoidea, profilaxis de la peritonitis bacteriana espontánea en el paciente con ascitis**¹, y son una primera **opción razonable** en **infecciones urinarias no complicadas, tratamiento empírico de la diarrea del viajero, enfermedad inflamatoria pélvica** (ofloxacina-metronidazol es el esquema oral recomendado por el CDC), **profilaxis de la infección urinaria recurrente, otitis externa maligna (ciprofloxacina), reagudizaciones leves en pacientes con enfermedad fibroquística, neumonía intra y extra-hospita-**

laria, exacerbaciones de bronquitis crónica severas o muy frecuentes, infecciones por *Mycobacterium avium*, tuberculosis por *M. tuberculosis* multi-resistente¹; sin que esta enumeración agote los escenarios posibles de uso racional.

La amplitud de la información existente acerca de la eficacia clínica no se extiende a la evaluación de la relación costo-efectividad del uso de quinolonas. La mayoría de los trabajos han sido diseñados para comparar eficacia clínica contra un tratamiento estándar de referencia, y en general concluyen que la eficacia es similar (no superior) al tratamiento de comparación (que suele ser menos costoso).³ La revisión más importante destinada a esclarecer la relación costo-efectividad del uso de quinolonas fue realizada por la Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, que efectuó un metanálisis de la evidencia clínica y económica en neumonía extrahospitalaria, prostatitis e infección urinaria. Sobre 893 artículos buscados en Medline y 235 en Embase, sólo 217 fueron considerados dignos de revisión detallada y 41 (19 %) fueron apropiados para su inclusión. Las exclusiones se debieron a selección inapropiada y ausencia de aleatorización de pacientes, comparación con tratamientos inadecuados, resultados finales clínicos no informados. Así, a modo de ejemplo, todos los estudios (n: 36) pre-seleccionados de quinolonas para neumonía extrahospitalaria fueron excluidos, lo que refleja la enorme dificultad existente para obtener información válida de la literatura. No fue posible sacar conclusiones de costo efectividad de quinolonas en prostatitis (número total de pacientes pequeño, intervalos de confianza muy amplios). Sólo fue posible concluir que norfloxacina, ciprofloxacina y levofloxacina eran costo-efectivas con respecto a trimetoprima-sulfametoxazol para el tratamiento de la cistitis no complicada⁴. Sin embargo, ni siquiera esto puede extrapolarse a nuestro país, en donde la relación de costo quinolonas/ trimetoprima sulfametoxazol es sensiblemente superior a la existente en el medio donde se realizó el estudio. Si estas son las formidables limitaciones de la evidencia disponible sobre "viejas" quinolonas, señalar la carencia de información sobre el uso y la costo-efectividad de las "nuevas" quinolonas se transforma en una obviedad. Así, nos encontramos con estudios que nos demuestran que, para el tratamiento de las reagudizaciones de bronquitis crónica, la eficacia *clínica* de la sparfloxacina es similar a la de amoxicilina-clavulanato⁵, la de levo-floxacina es similar a la de cefuroxime⁶ y la de grepfloxacina⁷ y trovafloxacina⁸ similar a la de amoxicilina; o que en neumonía de la comunidad, la eficacia de la sparfloxacina es similar a la de amoxicilina⁹ o amoxicilina + ofloxacina¹⁰ la de grepfloxacina similar a la de amoxicilina,¹¹ la de levofloxacina algo superior a ceftriaxone/cefuroxime (+/- eritromicina o doxiciclina)¹² y la de trovafloxacina superior a amoxicilina¹³. Todos estos estudios (por limitaciones de diseño y número de pacientes) responden al objetivo de señalar similitud de eficacia entre dos tratamientos y no al intento de detectar diferencias entre los mismos. Se ha sugerido la posibilidad de que estos compuestos presenten mayor eficacia clínica y seguridad, menor toxicidad, duración y propensión a inducir resistencia, mejoría en adherencia al tratamiento y en relación costo/beneficio², pero la información existente es aún insuficiente para extraer conclusiones definitivas. Por lo tanto, en la actualidad, las indicaciones de nuevas quinolonas deben sustentarse en el conocimiento de su actividad microbiológica y en una cuidadosa evaluación de cada situación particular. Creemos que algunas indicaciones razonables serían:

1. Pacientes con infecciones de la comunidad que no responden a tratamientos convencionales y en los que no se ha logrado documentación microbiológica.
2. Pacientes con infecciones de la comunidad con documentación de gérmenes para los cuales no existe otra opción terapéutica de menor espectro o menor costo.
3. Neumonías de la comunidad en áreas con alta prevalencia de *S.*

pneumoniae resistente a penicilina (requieren quinolonas de 4° generación). En nuestro medio no es prevalente.

4. Tratamiento ambulatorio de neutropénicos febriles de bajo riesgo.
5. Pasaje a vía oral en pacientes con infecciones intrahospitalarias sin documentación microbiológica o con documentación de gérmenes sin una alternativa oral adecuada.
6. Casos seleccionados de infección de partes blandas, pie diabético, infecciones osteo-articulares¹⁴ y del sistema nervioso central.
7. En las situaciones antes mencionadas, si el paciente está bajo tratamiento con teofilina, recordemos que no deben usarse enoxacina, ciprofloxacina, ni grepafloxacina; las demás no interactúan y pueden utilizarse.¹

Finalmente, se considera probable que las nuevas quinolonas puedan ser aprobadas en pediatría en el futuro próximo^{2,15}. De producirse, se añadirían indicaciones de innegable importancia. Como conclusión, puede decirse que estos nuevos fármacos tienen un papel substancial y una utilidad formidable en situaciones clínicas precisas. Sólo en la medida en que sean usados racionalmente (minimizando la aparición de cepas resistentes), esta utilidad podrá sostenerse en el tiempo.

Dr. Marcelo Radisic

Infectólogo universitario. Staff, Servicio de Clínica Médica, Sanatorio de la Trinidad.

Comentario

La conclusión de esta revisión es que los trabajos de investigación, habitualmente financiados por los mismos que luego comercializan los productos, muestran que estas drogas tienen un espectro antibacteriano interesante, que son tan eficaces como tratamientos previos validados para infecciones urinarias, de vías aéreas en pacientes con patología de base, neumonías, etc, pero no nos muestran ninguna evidencia acerca de mayor seguridad (de hecho trovafloxacina oral fue eliminada del mercado por hepatotoxicidad grave), menor costo, menor tiempo de tratamiento ni impacto en desenlaces más duros. Entonces ¿cuándo y por qué usarlas? Nos orientamos según el espectro antibacteriano, que presupone tener menor dificultad en el seguimiento y una mayor chance de rápida curación. (ej. Puede ser tentador tratar una neumonía de la comunidad con una droga que actúe contra neumococo, clamidia y mycoplasma a la vez), pero ¿es esto lo que necesitan TODOS los pacientes? Seguramente NO. Nosotros, como médicos de atención primaria estamos en un lugar privilegiado para ocuparnos de evitar "los amplios espectros" en los tratamientos iniciales, porque, entre otros inconvenientes, fundamentalmente de costo, tendríamos el de inducción de cepas resistentes. Como siempre en importancia, una buena relación con el paciente permite un seguimiento cercano con eventual cambio de antibiótico y conductas.

Dra. Marcela Botargues

Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Referencias

1. Hooper DC. Quinolones. En Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. (ed.). Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. 1995, pp.364-376. Churchill Livingstone, New York
2. Andriole VT. The future of the quinolones. *Drugs*, 1999; 58 Suppl. 2:1-5
3. Davey P. Cost-effectiveness of quinolones in hospitals and the community. *Drugs*, 1999; 58 Suppl. 2:71-77
4. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Clinical and economical considerations in the use of fluoroquinolones. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. 1-12. Dec 1997
5. Allegra L, Konietzko N, Leophonte P et al. Safety and efficacy of sparfloxacina in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. a double blind, parallel, multicentre study. *Antimicrob Chemother* 1996;37:93
6. DeAbate CA, Russell M, McElvaine P. et al. Safety and efficacy of oral levofloxacin versus cefuroxime axetil in acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Respir Care* 1997;42:206
7. Langan CE, Cranfield R, Breisch S. Pettit R. Randomized, double-blind study of grepafloxacina versus amoxicillin in patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother.* 1997;40:63-72
8. O'Doherty B, Daniel R, the Trovafloxacina Bronchitis Study Group. Treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: Comparison of trovafloxacina and amoxicillin in a multicentre, double-blind, double-dummy study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:441
9. Aubier M, Verster R, Reganney C, et al. Once-daily sparfoxacin versus high dosage amoxicillin in the treatment of community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 1998;26:1312-1320
10. Portier H, May T, Proust A, et al. Comparative efficacy of sparfloxacina in comparison with amoxicillin plus ofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia *J Antimicrob Chemother* 1996;37:83-91
11. O'Doherty B, Dutchman DA, Pettit R, Maroli A. Randomized, double-blind, comparative study of grepafloxacina and amoxicillin in the treatment of patients with community-acquired pneumonia *J Antimicrob Chemother* 1997;40:73-81
12. File TM Jr, Segreti J, Dunbar L, et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agent Chemother* 1997;41:1965-1972
13. Tremolieres F, de Kock F, Pluck N, et al. Trovafloxacina versus high-dose amoxicillin (1 g three times daily) in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:447-453
14. Lew DP, Waldvogel FA. Use of Quinolones in osteomyelitis and infected orthopaedic Prosthesis. *Drugs*, 1999; 58 Suppl. 2:85-91
15. Jafri HS, McCracken Jr. GH. Fluoroquinolones in Paediatrics. *Drugs*, 1999; 58 Suppl. 2:43-48



Foro de Educación y Consulta
en Atención Primaria de la Salud