

INTRODUCCION

RICARDO J. GENÉ, CARLOS M. LUNA

División Neumonología, Departamento de Medicina, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

La trovafloxacin es un nuevo antibiótico de amplio espectro del grupo de las quinolonas. Pertenecer a las fluoroquinolonas y posee un grupo naftiridona que le confiere propiedades farmacodinámicas y microbiológicas que la diferencian de otras fluoroquinolonas.

El primer agente de este grupo, el ácido nalidíxico, está en uso desde la década de los 60, dirigido fundamentalmente a infecciones por bacterias Gram negativas del tracto urinario. Posteriormente se desarrolló la norfloxacin, que demostró ser útil en infecciones urinarias y del tubo digestivo.

Con la aparición ulterior de la ciprofloxacina y de la ofloxacina, las primeras quinolonas fluoradas, se amplió el espectro antibacteriano y se inició su utilización en infecciones del aparato respiratorio. En este tipo de infecciones demostraron una eficacia importante debido a su excelente penetración en los sitios de infección.

De todos modos, se convirtió en un objetivo de los investigadores lograr el desarrollo de una nueva droga superior a las quinolonas existentes, en especial a la ciprofloxacina. Para ello, se debía desarrollar una nueva quinolona que mejorara el espectro de las anteriores con mejor actividad sobre Gram positivos (en especial el *Streptococcus pneumoniae*), sobre las bacterias anaerobias y, además, mejorar sus características farmacodinámicas permitiendo, entre otras ventajas, su administración cada 24 horas.

En el transcurso de la búsqueda de un nuevo agente con vida media más prolongada que pueda ser administrado una vez al día y que, además, amplíe su efecto sobre gérmenes anaerobios y Gram positivos, se logró un compuesto, la trovafloxacin, en el que la sustitución por un grupo ciclopropyl pirrolidina en la posición C7 le

confería la actividad sobre Gram positivos que no tenía la ciprofloxacina.

Por otra parte, las modificaciones en las posiciones N1 y N8 proveyeron una sustancial prolongación de la vida media que constituye una propiedad ventajosa sobre sus predecesoras.

La trovafloxacin presenta, además, características farmacodinámicas importantes para destacar, como su amplia absorción por el tubo digestivo, que le permite alcanzar picos séricos elevados sólo una hora luego de su administración. Esta concentración inicial alta que supera por mucho las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM_{90}) de los gérmenes habituales productores de muy diversas infecciones, se acompaña de una prolongada vida media. En efecto, su lenta depuración plasmática supera las 11 horas de vida media, lo que permite un adecuado régimen de una toma diaria, facilitando el cumplimiento del tratamiento y disminuyendo los costos cuando se trata de pacientes internados.

Tiene la posibilidad de administrarse en forma intravenosa -como se verá más adelante- cuando la absorción intestinal pueda estar modificada o bien cuando se desee asegurar una rápida concentración sérica por estar ante una infección diseminada (por ejemplo bacteriémica). Es de destacar que el perfil farmacodinámico, como picos séricos y áreas bajo la curva de las concentraciones séricas son muy similares cuando la trovafloxacin se administra por vía oral o por vía intravenosa.

La posibilidad de manejarse con una sola droga parenteral y oral es otra característica a tener presente en el momento de la elección del antibiótico, pues con los regímenes actualmente disponibles no siempre se pueden dar las mismas drogas al pasar de la forma inyectable a la administración oral. Esto adquiere más trascendencia cuando se considera las relaciones costo-beneficios de los medicamentos, pues la vía parenteral es más cara y al pasarse a la vía oral se puede dar de

Dirección postal: Dr. Ricardo Gené, División Neumonología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Avda. Córdoba 2351, 1120 Buenos Aires, Argentina.

alta de la internación al paciente más precozmente, evitando gastos innecesarios y disminuyendo la posibilidad de colonización del paciente por flora hospitalaria que luego pudiera generar complicaciones serias. Esto último es particularmente importante en el caso de las infecciones respiratorias.

Las fluoroquinolonas tienen, en general, un perfil de seguridad amplio, con pocos efectos colaterales. Eso mismo sucede con la trovafloxacin, la que no presenta toxicidad renal, hepática, ni sanguínea, no necesita que se hagan ajustes de dosis en presencia de insuficiencia renal pues su eliminación es principalmente biliar, y su absorción digestiva no se ve afectada por los alimentos ni por la edad. No presenta interacción con warfarina, cafeína, cimetidina ni con teofilina o digital. Su absorción sí se encuentra reducida, como con otras quinolonas, cuando se administra conjuntamente con antiácidos a base de aluminio o magnesio, sucralfato u omeprazole.

El efecto adverso más frecuentemente observado con su administración son los mareos -que generalmente son transitorios y ceden con la continuidad del tratamiento- ocasionando su suspensión en un 2% de los casos contra el 0,6% de los casos con drogas comparativas. Otros efectos infrecuentes que pueden impedir continuar el tratamiento hasta en 2% de los casos, son náuseas, vómitos y diarrea, con una incidencia menor que la de otros antibióticos con los que se la comparó.

En relación a la fotosensibilidad que se ha observado con otras quinolonas, se observó en 2 pacientes de los más de 8000 evaluados, siendo leve y desapareciendo luego de 4 días de la suspensión del tratamiento.

El espectro aumentado con una muy alta eficacia sobre neumococo y neumococo resistente a la penicilina, su acción sobre los agentes intracelulares *Chlamydia*, *Mycoplasma* y *Legionella*, su eficacia sobre gérmenes anaerobios conservando la actividad de la ciprofloxacina sobre los agentes Gram negativos, hacen de la trovafloxacin un agente útil en el campo de las infecciones respiratorias de la comunidad y en las adquiridas en el hospital.

La exacerbación de la bronquitis crónica constituye una frecuente afección que demanda una precisa terapéutica. Cuando se trata de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) significativa con obstrucción moderada o severa al flujo aéreo o bien cuando la historia demuestra 3, 4, o más agudizaciones invernales, en el 50 al 75% de los casos tal empeoramiento tiene un desencadenante infeccioso, siendo el *Haemophilus influenzae* el agente más frecuente, seguido del neumococo y de la *Moraxella catharralis*. Estos 3 agentes ya presentan resistencia significativa en nuestro medio a la penicilina-amoxicilina y el último de ellos debe ser considerado resistente pues más del 80% de las cepas son productoras de betalactamasa. Otro aspecto que debe tenerse presente en la exacerbación de EPOC es que los enfermos más comprometidos habitualmente presentan más frecuentes problemas de tolerancia a la medicación. Además, la alta incidencia de efectos colaterales como diarrea con la combinación amoxicilina-clavulánico interrumpe el tratamiento en forma precoz, con lo que las exacerbaciones se repiten con mucha frecuencia en plazo no prolongado. La alta penetración de la trovafloxacin en el aparato respiratorio y su perfil bajo en efectos colaterales permite un mejor control de la infección y reducción del inóculo bacteriano, con lo que podría así prolongarse el período libre de infección.

La acción que tiene la trovafloxacin sobre gérmenes Gram negativos y anaerobios la hace de utilidad en las infecciones ginecológicas y las abdominales. Por su acción combinada sobre ambos tipos de agentes se la ha usado con éxito en el tratamiento de las infecciones intraabdominales tales como las infecciones pélvicas agudas, enfermedad inflamatoria pélvica y las infecciones postquirúrgicas. Es activa sobre el *Clostridium difficile* y en más de 8000 pacientes tratados y controlados no se observó ningún caso de colitis pseudomembranosa.

En los trabajos siguientes se presentan descripciones detalladas de la farmacodinamia, de las acciones microbiológicas y de sus características químicas, como así también de las indicaciones y resultados clínicos en las principales indicaciones de la trovafloxacin.