

CONTRIBUCION CLINICA DE LAS NUEVAS FLUOROQUINOLONAS EN LAS EXACERBACIONES AGUDAS DE LA BRONQUITIS CRONICA

MICHAEL S. NIEDERMAN

Critical Care Subsection, Winthrop-University Hospital, and State University of New York at Stony Brook Mineola, USA

Resumen Las exacerbaciones agudas ocurren frecuentemente en pacientes con bronquitis crónica y la mayoría de estos pacientes se benefician con un tratamiento antimicrobiano. El agente antimicrobiano ideal para el manejo de las exacerbaciones agudas de bronquitis crónica (EABC) debe poseer una buena actividad contra los patógenos bacterianos comunes asociados con estas exacerbaciones (*Haemophilus influenzae* no tipificable, *Moraxella catarrhalis* y neumococos); debe ser resistente a las betalactamasas bacterianas; debe poseer una buena penetración en las secreciones y tejido pulmonar; debe eliminar bacterias sin inducir una excesiva inflamación de la vía aérea; debe ser fácil de administrar (una a dos veces por día) para asegurar un elevado cumplimiento por parte del paciente, y debe tener una buena relación costo-eficacia. Las fluoroquinolonas han demostrado eficacia en el tratamiento de las EABC pero, debido a la actividad limitada de alguno de los agentes más antiguos de esta clase cuando son administrados en dosis estándares contra *Streptococcus pneumoniae*, no han sido utilizados extensamente para esta indicación. Los agentes más nuevos, incluyendo levofloxacina, grepafloxacina, sparfloxacina y trovafloxacina, poseen una excelente actividad tanto contra los patógenos Gram positivos como Gram negativos probablemente involucrados en las EABC. Estos agentes pueden ser administrados una vez al día, obteniendo así cumplimiento por parte del paciente y un exitoso resultado del tratamiento. Las nuevas quinolonas ofrecen alternativas prometedoras para los tratamientos antimicrobianos en pacientes externos con EABC, particularmente aquellos con co-morbilidad subyacente y obstrucción severa.

Abstract *Clinical contribution of the newer fluoroquinolones in acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis.* Acute exacerbations occur frequently in patients with chronic bronchitis and the majority of these patients benefit from antimicrobial therapy. The ideal antimicrobial agent for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB) should have good activity against the common bacterial pathogens associated with these exacerbations (non-typable *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and pneumococci); it should be resistant to bacterial betalactamases; penetrate well into pulmonary tissues and secretions; kill bacteria without inducing excessive airway inflammation; be easy to take (given once or twice a day) in order to ensure high patient compliance, and be cost-effective. Fluoroquinolone antibiotics have demonstrated efficacy in the treatment of AECB, but because of the limited activity of certain older agents in this class when administered in standard doses against *Streptococcus pneumoniae*, they have not been extensively used for this indication. Newer agents including levofloxacin, grepafloxacin, sparfloxacin and trovafloxacin have excellent activity against both Gram positive and Gram negative pathogens likely to be involved in AECB. These agents can be administered once daily, making patient compliance and a successful therapeutic outcome more likely. The new quinolones offer promising alternatives for antimicrobial therapy in outpatients with AECB, particularly those with underlying co-morbidity and severe obstruction.

Key words: trovafloxacin, fluoroquinolones, acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis

En los pacientes con bronquitis crónica aparecen con frecuencia exacerbaciones agudas; estos pacientes presentan un promedio de tres infecciones respiratorias al año^{1,2}. El papel de la infección bacteriana en los pacientes con exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica es objeto de controversia, dado que los patógenos que se recuperan con mayor frecuencia durante la enferme-

dad aguda (*Haemophilus influenzae* no tipificable, *Moraxella catarrhalis* y neumococos) también pueden estar presentes en ausencia de enfermedad aguda en forma de una colonización traqueobronquial crónica¹. No obstante, las bacterias pueden desempeñar tres papeles importantes en los pacientes con exacerbaciones agudas de bronquitis crónicas: 1) pueden provocar hasta un 50% de las exacerbaciones agudas de esta enfermedad^{3,4}; 2) pueden actuar como agentes infecciosos secundarios tras una traqueobronquitis viral o química⁵ y 3) podrían contribuir a la destrucción progresiva de las

Dirección postal: Dr. Michael S. Niederman, Winthrop-University Hospital, 222 Station Plaza North, Suite 400, Mineola, NY 11501, USA.
 Fax: 1 (516) 663-4888/4450

TABLA 1.- Beneficios a corto y a largo plazo del tratamiento antimicrobiano en pacientes con exacerbaciones agudas de bronquitis crónicas¹

Beneficios inmediatos a corto plazo	Beneficios a largo plazo
<ul style="list-style-type: none"> - Reducir la duración de los síntomas; que un mayor número de pacientes alcancen la curación clínica, y un número mínimo de pacientes presenten deterioro clínico. - Evitar la hospitalización - Volver antes al trabajo - Prevenir la progresión de la infección de la vía aérea hacia una neumonía 	<ul style="list-style-type: none"> - Prevenir la lesión progresiva de la vía aérea al romper el círculo vicioso de infección y lesión - Prolongar el tiempo entre las exacerbaciones - Prevenir la colonización bacteriana secundaria y la infección tras una infección viral documentada

vías aéreas mediante la inducción de procesos inflamatorios en el huésped⁶, lo que se ha dado en llamar "hipótesis del círculo vicioso"¹.

Aunque el papel que desempeñan las bacterias en la EABC es polémico, dos revisiones recientes a gran escala han indicado que el tratamiento antimicrobiano proporciona beneficios significativos a corto plazo en los pacientes con dicho cuadro, incluyendo una resolución más rápida de los síntomas^{7,8}. Además, el tratamiento antibiótico puede proporcionar otros beneficios, tales como evitar la necesidad de hospitalización, posibilitar la prevención de una lesión pulmonar, prolongar el tiempo entre las exacerbaciones y prevenir la colonización bacteriana secundaria tras la infección viral (Tabla 1)¹. Asimismo, los antibióticos pueden reducir la carga bacteriana en la vía aérea. Dado que muchas exacerbaciones presentan concentraciones elevadas de bacterias, la reducción de los recuentos bacterianos con el tratamiento antibiótico podría prevenir que algunos episodios de bronquitis progresaran hacia una neumonía¹. Por lo tanto, el tratamiento antimicrobiano es importante en los pacientes con exacerbaciones agudas de bronquitis crónicas, pero debería reservarse para el 80% de ellas, que presentan al menos dos de los tres "síntomas cardinales" de exacerbaciones: aumento de la disnea, aumento del volumen del esputo y aumento de la purulencia de éste.

Tratamiento antimicrobiano apropiado para pacientes con EABC

Dado que el tratamiento antimicrobiano puede ser útil en las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica, ¿cuáles de los numerosos agentes que se encuentran disponibles son los más adecuados? Las características de un agente antimicrobiano ideal para el tratamiento de dichas exacerbaciones incluyen una buena actividad frente a los patógenos asociados a ellas con mayor frecuencia, eficacia frente a los patógenos productores de

betalactamasas, buena penetración en los tejidos pulmonares y secreciones, efectos bactericidas que no se asocien con una respuesta inflamatoria excesiva, capacidad para asegurar un elevado cumplimiento por parte del paciente y buena relación costo-eficacia (Tabla 2)¹. Una característica importante, e implícita, es la eficacia demostrada en los estudios clínicos.

Varios antibióticos pertenecientes a diversas clases poseen una o más de estas características, pero no queda claro que algún fármaco en particular las presente todas. Una clase de antimicrobianos que ha sido empleada eficazmente, pero no con mucha frecuencia, para tratar a los pacientes con exacerbaciones de bronquitis crónicas son las fluoroquinolonas^{9,11}. La presente revisión examina las características de esta clase de fármacos en relación con los criterios con que se debería evaluar un fármaco ideal, poniendo un énfasis particular en los agentes más nuevos. Aunque ni el potencial

TABLA 2.- Características de un antibiótico ideal para el tratamiento de los pacientes con exacerbaciones de bronquitis crónica¹

<ul style="list-style-type: none"> - Activo frente a los microorganismos más probables: neumococos, <i>Haemophilus. influenzae</i>, <i>Moraxella. catarrhalis</i>, posiblemente frente a patógenos atípicos y Gram negativos entéricos en pacientes seleccionados - Resistente a la destrucción por la betalactamasa bacteriana - Buena penetración en el esputo y en el tejido bronquial - Relación esputo/CIM elevada frente a los microorganismos - Destrucción bacteriana no acompañada de un aumento de la inflamación de la vía aérea - Elevada probabilidad de cumplimiento del tratamiento con el régimen prescrito - Relación costo-eficacia demostrada

de las fluoroquinolonas para provocar inflamación de la vía aérea ni su relación costo-eficacia en los pacientes con EABC han sido evaluados formalmente, sí existe suficiente información como para poder evaluarlos en relación a los otros criterios descritos en la Tabla 2.

A pesar de que los estudios clínicos discutidos han incluido una gran cantidad de pacientes, las fluoroquinolonas podrían ser una terapia óptima para ciertos pacientes. Las bronquitis simples (edad < 65; ≤ 3 exacerbaciones por año; VEF₁ > 50% predicho; ninguna comorbilidad) improbablemente presentarán patógenos Gram negativos o resistentes a las drogas y pueden ser tratadas con muchos antibióticos diferentes. Los agentes simples (como los macrólidos) improbablemente fallarán y el "costo del fracaso" en estos no es grande.

Sin embargo, en pacientes más complicados (VEF₁ < 50% predicción; > 3 exacerbaciones por año, enfermedad de co-morbilidad subyacente), es más probable encontrar neumococos resistentes a las drogas, *H. influenzae* y *M. catarrhalis* junto con otros microorganismos Gram negativos. En esta población, las quinolonas podrían ser de primera elección para EABC.

Las fluoroquinolonas en el tratamiento de las exacerbaciones agudas de las bronquitis crónicas

Actividad antimicrobiana

Aunque las fluoroquinolonas disponibles en la actualidad poseen una excelente actividad frente a los patógenos Gram negativos como *H. influenzae* y *M. catarrhalis*¹², son mucho menos eficaces frente a los aerobios Gram positivos, incluyendo *Streptococcus pneumoniae*, a no ser que se utilicen dosis elevadas¹². Estos fármacos tienen también una actividad ligeramente limitada frente a patógenos atípicos como *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y *Chlamydia pneumoniae*, los cuales han sido asociados con EABC^{1,12,14}. Trovafloxacin, levofloxacina, grepafloxacin y sparfloxacin son nuevas fluoroquinolonas altamente activas frente a patógenos Gram negativos, incluyendo *H. influenzae* y *M. catarrhalis*^{15,16}. La trovafloxacin y la sparfloxacin tienen también una excelente actividad frente a aerobios Gram positivos clínicamente importantes, incluyendo *S. pneumoniae* y son activas si se encuentra presente una resistencia a la penicilina^{15,16}. En las comparaciones directas se ha descrito que las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM₉₀) de la trovafloxacin y de la sparfloxacin contra *S. pneumoniae* son de 0,125-0,25 µg/ml y 0,5 µg/ml, respectivamente, mientras que la de la ciprofloxacina oscila entre 2 y 4 µg/ml^{13,15,17}.

La elevada actividad de la trovafloxacin y de la sparfloxacin frente a *S. pneumoniae* en comparación con

las quinolonas más antiguas se extiende también a las cepas resistentes a la penicilina^{18,19}. Pankuch et al¹⁹ compararon la actividad *in vitro* de las fluoroquinolonas frente a cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina. La CIM₉₀ media de trovafloxacin fue de 0,25 µg/ml; la de sparfloxacin de 0,5 µg/ml; la de levofloxacina de 2,0 mg/ml y las de ciprofloxacina y ofloxacina de 4,0 µg/ml. Klugman y Wasas¹⁸ compararon directamente trovafloxacin, sparfloxacin, ciprofloxacina y ofloxacina frente a *S. pneumoniae* resistente a penicilina y publicaron unos valores de CIM₉₀ de 0,06 µg/ml; 0,5 µg/ml; 8 mg/ml y 4 µg/ml, respectivamente.

Los criterios que se muestran en la Tabla 1 sugieren también que un agente ideal debería tener una buena actividad frente a los patógenos respiratorios atípicos¹, y algunas de las nuevas quinolonas poseen esta propiedad. Kenny y Cartwright¹⁴ comunicaron una CIM₉₀ de 0,25 mg/ml para *M. pneumoniae*, tanto de trovafloxacin como de sparfloxacin, en comparación con un valor de 1 µg/ml para la ofloxacina. La CIM₉₀ de trovafloxacin para *L. pneumophila* es de 0,06 mg/ml²⁰ y para *C. pneumoniae* es de 0,12 µg/ml¹³. Baltch et al han publicado que la CIM₉₀ de la levofloxacina para *L. pneumophila* es de 0,125 µg/ml²¹.

Los estudios *in vitro* han mostrado además que las actividades de trovafloxacin, levofloxacina y sparfloxacin no son afectadas por la producción de betalactamasas por las cepas de *H. influenzae* o *M. catarrhalis*²².

Penetración en los tejidos

Las fluoroquinolonas y los macrólidos alcanzan una excelente penetración en los tejidos pulmonares, característica importante en las infecciones respiratorias^{1,23,24}. Una revisión reciente de la literatura llevada a cabo por Stein ha indicado que las nuevas fluoroquinolonas, trovafloxacin, levofloxacina y sparfloxacin penetran bien en los tejidos y en las secreciones pulmonares (incluyendo esputo y mucosa bronquial), logran niveles intracelulares elevados y poseen una actividad bactericida intrafagocítica²⁵.

Por lo tanto, estos nuevos agentes llegan a los sitios en donde es probable que estén infectados los pacientes con exacerbaciones agudas de bronquitis crónicas. Junto con su buena actividad *in vitro* frente a los patógenos aislados con mayor frecuencia en estos pacientes, esta característica contribuye al elevado grado de eficacia clínica y bacteriológica demostrado en los ensayos clínicos controlados.

Eficacia clínica y bacteriológica

Un número limitado de ensayos clínicos han evaluado la eficacia de las fluoroquinolonas antiguas en pacientes

con exacerbaciones de bronquitis crónicas^{9,11}. A pesar de ello, los resultados de estos estudios han confirmado su eficacia en esta indicación^{9,11}.

Entre los nuevos agentes, la levofloxacina (500mg una vez al día, durante 5-7 días) fue comparado por Habib *et al*⁶ con el cefaclor (250mg, tres veces al día, durante 7-10 días) en 373 pacientes adultos con exacerbación aguda de bronquitis crónica. Al final del tratamiento, un 92% (141/154) de los pacientes tratados con levofloxacina estaban curados o habían mejorado, habiéndose erradicado las bacterias infecciosas en los aislamientos obtenidos en un 94% (97/103) de los pacientes. Para el cefaclor, las tasas de éxito clínico y bacteriológico correspondientes fueron del 92% (142/155) y del 87% (77/89) (Fig.1).

Allegra *et al*²⁷ compararon la eficacia de sparfloxacina (200mg como dosis de carga, seguidos por 100mg/día) con la de amoxicilina/ácido clavulánico (500mg/125mg,

tres veces al día), cada uno de ellos administrado durante 7 a 14 días, en 734 pacientes con EABC. Al final del tratamiento la sparfloxacina tuvo éxito en un 87% (151/173) de los pacientes evaluables clínicamente. Al final del seguimiento, el éxito clínico se logró en un 79% (129/164) de los pacientes. Los valores respectivos para amoxicilina/ácido clavulánico fueron del 89% (158/178) y del 80% (130/163) de los pacientes (Fig.2). La sparfloxacina erradicó un 86% (n=108) de los aislamientos de 125 pacientes evaluables, en comparación con un 82% (n=101) de los aislamientos obtenidos en 123 pacientes tratados con amoxicilina/ácido clavulánico (Fig.3)²⁷.

La eficacia de la trovafloxacina por vía oral en pacientes con exacerbaciones agudas de bronquitis crónicas ha sido evaluada en tres estudios a gran escala, que compararon el tratamiento una vez al día con 100 o 200mg frente a múltiples dosis diarias de claritromicina,

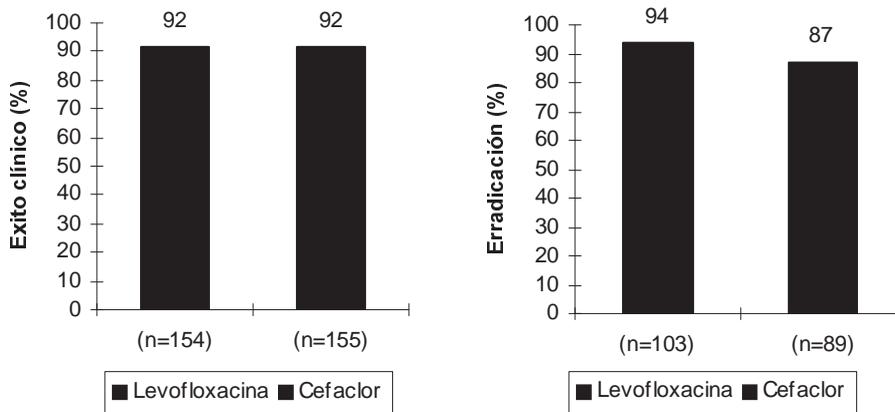


Fig. 1.- Eficacia clínica y bacteriológica de levofloxacina en comparación con cefaclor en pacientes con exacerbación de bronquitis⁽²⁶⁾.

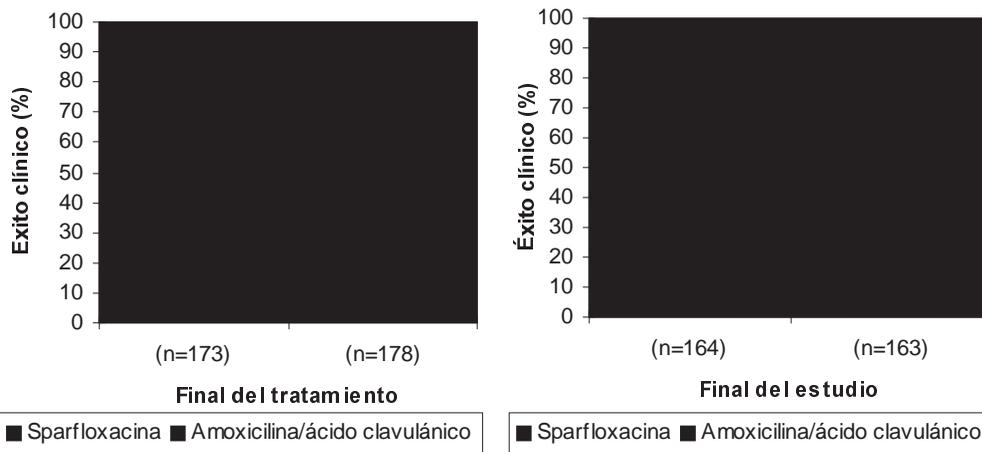


Fig. 2.- Eficacia clínica de sparfloxacina en comparación con amoxicilina/ácido clavulánico en pacientes con exacerbación de bronquitis⁽²⁷⁾.

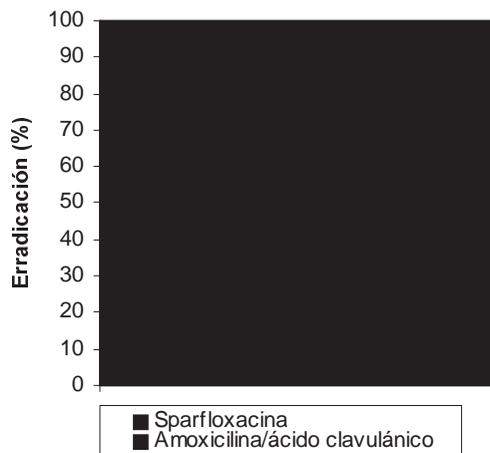


Fig. 3.- Eficacia bacteriológica de sparfloxacin y amoxicilina/ácido clavulánico en pacientes con exacerbación de bronquitis⁽²⁷⁾.

ciprofloxacina o amoxicilina²⁸. Estos estudios, randomizados y doble-ciegos, incluyeron 565 pacientes tratados con trovafloxacin, quienes fueron evaluables clínicamente al final del período de tratamiento por vía oral de 5-7 días y 543 que fueron evaluables al final de los estudios (aproximadamente 2-3 semanas después de finalizar el tratamiento). Las cifras respectivas para los fármacos comparados fueron 417 y 389 pacientes. En estos ensayos, el 90,6% (n=512) de los pacientes tratados con trovafloxacin estaban curados o habían mejorado al final del tratamiento y un 81,9% (n=445) estaban curados o habían mejorado al final de los estudios (Fig.4). Los valores respectivos para los pacientes que recibieron los fármacos comparativos fueron del 88,0% (n=367) y del 76,6% (n=298).

La eficacia clínica de la trovafloxacin en estos ensayos se correlacionó adecuadamente con su eficacia bacteriológica. En las evaluaciones al final del tratamiento, la trovafloxacin erradicó un 89,1% de los patógenos habitualmente observados (271/304 aislamientos). En las evaluaciones al final del estudio, la tasa de erradicación fue del 89,6% (259/289 aislamientos) (Fig.5). Los valores respectivos para los fármacos comparativos fueron del 89,4% (185/207 aislamientos) y del 79,4% (158/199 aislamientos). Los patógenos que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con trovafloxacin fueron *H.influenzae*, *M.catarrhalis* y *S.pneumoniae*. Basándonos en esta información, en los EE.UU., la dosis de trovafloxacin en las exacerbaciones agudas de bronquitis crónica es de 100mg por día.

En resumen, los resultados de los ensayos clínicos recientes han demostrado una alta eficacia clínica y bacteriológica de las nuevas fluoroquinolonas de administración una vez al día en los pacientes con exacerbaciones agudas de bronquitis crónicas. La eficacia de estos agentes en los pacientes con exacerbaciones de bronquitis crónica provocadas por *S.pneumoniae* sugiere que pueden ser incluso tan eficaces como las dosis más elevadas de las fluoroquinolonas antiguas, que deben ser administradas más de una vez al día (por ejemplo, ciprofloxacina 750mg, dos veces por día). Guay²⁹ ha sugerido que el papel de las fluoroquinolonas más antiguas en las infecciones respiratorias neumocócicas debería ser estudiado más ampliamente.

Tolerancia

Las fluoroquinolonas son bien toleradas en general. Los pacientes presentan eventos adversos "del tipo de las quinolonas" como náuseas y dispepsia y las reacciones

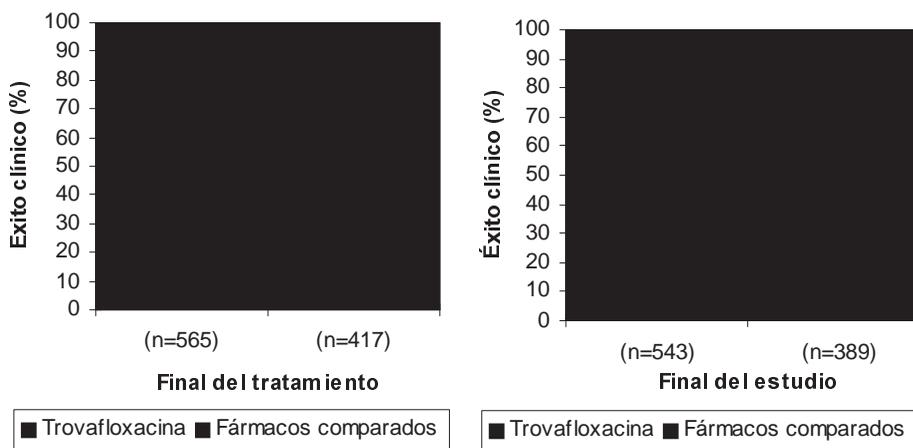


Fig. 4.- Eficacia clínica de trovafloxacin en comparación con otros tratamientos (ciprofloxacina, claritromicina o amoxicilina) en pacientes con exacerbación de bronquitis⁽²⁸⁾.

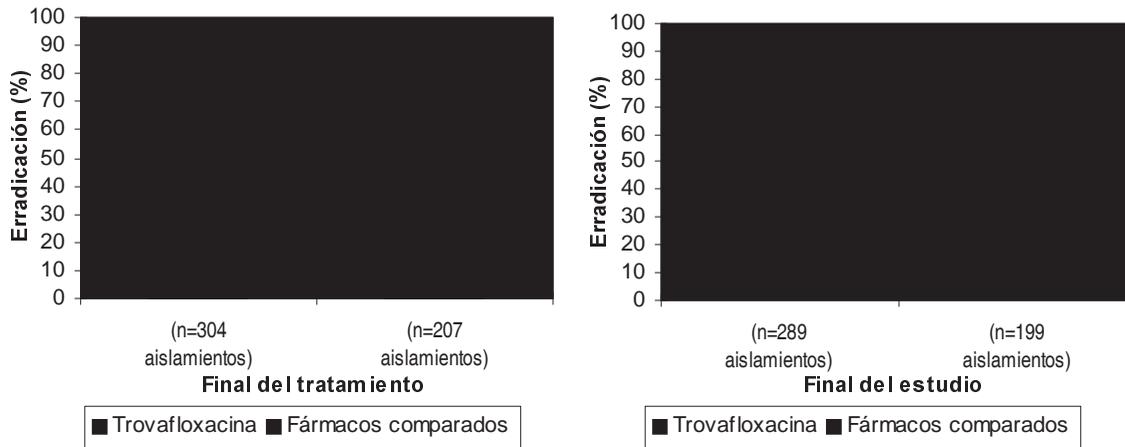


Fig. 5.- Eficacia bacteriológica global de trovafloxacin en comparación con otros tratamientos (ciprofloxacina, claritromicina o amoxicilina) en pacientes con exacerbación de bronquitis⁽²⁹⁾.

del sistema nervioso central como el mareo, el insomnio y la cefalea. También se ha comunicado la aparición de fototoxicidad con algunas drogas de esta clase²⁹.

La trovafloxacin ha demostrado ser muy bien tolerada en pacientes con diversas infecciones²⁸. En los ensayos aquí revisados, un 16,1% (100/620) de los pacientes evaluables en términos de seguridad que recibieron trovafloxacin experimentaron al menos un evento adverso relacionado con el tratamiento y sólo un 1,8% (n=11) de estos pacientes interrumpió el tratamiento a consecuencia de ello. Los valores respectivos para los pacientes que recibieron los tratamientos comparados fueron del 25,8% (118/457) y del 2,6% (12/457) de los pacientes.

Levofloxacin es también bien tolerada³⁰, siendo las quejas más frecuentes debidas a los trastornos del sistema gastrointestinal de intensidad leve a moderada. Sólo el 1,3% de 984 pacientes tratados con levofloxacin abandonó el tratamiento a causa de los efectos adversos. Los datos proporcionados para sparfloxacin por Allegra y col²⁷ indican que también es bien tolerado. En su estudio sobre exacerbaciones de bronquitis, el 14% de los 370 pacientes evaluables en términos de seguridad que recibieron sparfloxacin, experimentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento y un 2,7% de ellos lo interrumpió por esta causa. Los valores respectivos para los pacientes que recibieron amoxicilina/ácido clavulánico fueron del 22% y el 2,5% de 363 pacientes evaluables en términos de seguridad.

La sparfloxacin se asocia a una incidencia significativa de fototoxicidad³¹ y, aunque puede ser eficaz, podría necesitar ser restringida a una población con bajo riesgo de exposición al sol y con una probabilidad muy elevada de beneficiarse del tratamiento con este agente.

Con las fluoroquinolonas antiguas se han descrito interacciones farmacológicas potencialmente peligrosas.

Por ejemplo, la administración simultánea de ciprofloxacina eleva en forma significativa las concentraciones plasmáticas de teofilina³², lo cual puede provocar arritmias cardíacas³³. La revisión de la literatura indica que la administración simultánea de trovafloxacin, levofloxacin o sparfloxacin no tiene efectos significativos sobre el perfil farmacocinético de la teofilina^{34,35}.

La tolerabilidad generalmente elevada de los pacientes a las nuevas fluoroquinolonas debería implicar un mejor cumplimiento del tratamiento por parte de éstos³⁶.

Cumplimiento del tratamiento por parte del paciente

Además de una buena tolerancia, otro componente del tratamiento antibiótico que tiene relación con el cumplimiento terapéutico por parte del paciente es la frecuencia de la dosificación³⁷. Las dosis de trovafloxacin, levofloxacin y sparfloxacin se administran una vez al día, vale decir con menor frecuencia que en las fluoroquinolonas antiguas. Las prolongadas vidas medias de eliminación de trovafloxacin (aproximadamente 11-12 horas), levofloxacin (7-8 horas), grepafloxacin (12-16 horas) y sparfloxacin (18 horas) permiten su administración una vez al día^{25,38}, mientras que todas las fluoroquinolonas antiguas tienen una vida media de eliminación ≤ 5 horas y precisan la administración de varias dosis a lo largo del día^{10,11,29}. Está bien establecido que un régimen posológico de una vez al día logra un cumplimiento por parte del paciente mayor que los tratamientos que precisan la administración diaria de varias dosis³⁷. Por lo tanto, el uso de trovafloxacin, levofloxacin o sparfloxacin tiene la capacidad potencial de promover un cumplimiento por parte del paciente mayor que el que se podría lograr con antimicrobianos que precisan la administración diaria de varias dosis. La disponibilidad

de fórmulas orales e intravenosas farmacocinéticamente equivalentes para trovafloxacin y levofloxacin permite el tratamiento de todo tipo de infecciones del tracto respiratorio, así como llevar a cabo transiciones fáciles desde el tratamiento intravenoso al oral. Actualmente, sparfloxacin y grepafloxacin se encuentran disponibles únicamente en forma de formulación oral.

Conclusiones

Aunque ha existido cierta controversia sobre la utilidad de los antimicrobianos en los pacientes con exacerbaciones agudas de bronquitis crónicas¹, un considerable conjunto de datos apoya el uso de tratamiento antibiótico en esta indicación^{7,8}. Algunos casos de exacerbación de bronquitis presentan una elevada carga bacteriana, que puede ser reducida mediante el tratamiento antibiótico, posiblemente impidiendo que algunos pacientes con EABC desarrollen neumonía⁴. Las fluoroquinolonas han demostrado su eficacia, pero no han sido ampliamente utilizadas para el tratamiento de estas exacerbaciones. Ello se debe probablemente a la actividad limitada de los agentes más antiguos de esta clase frente a *S.pneumoniae*, salvo cuando se administran dosis elevadas³⁹. Trovafloxacin, sparfloxacin, grepafloxacin y levofloxacin superan esta limitación mediante una buena actividad frente a patógenos Gram positivos como *S.pneumoniae*^{15, 19} y sus cepas resistentes a la penicilina^{18, 19}. Estos fármacos mantienen la elevada actividad, característica de las fluoroquinolonas, frente a patógenos Gram negativos clave, como *H. influenzae* y *M. catarrhalis*^{15, 16}, y ofrecen una mayor cobertura de los microorganismos atípicos. Las nuevas fluoroquinolonas han demostrado ser seguras y eficaces, tanto clínica como bacteriológicamente, en pacientes con exacerbación de bronquitis y es probable que su régimen de dosificación una vez al día contribuya a lograr un elevado cumplimiento por parte del paciente y resultados terapéuticos exitosos.

Bibliografía

- Niederman MS. Acute exacerbations of chronic bronchitis: The role of infection and the selection of appropriate therapy. *PCCU* 1996; 11: 2-7.
- Ball P, Harris JM, Lowson D, et al. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *Q J Med* 1995; 88: 61-8.
- Chodosh S. Treatment of chronic bronchitis: State of the art. *Am J Med* 1991; 91: 87S-92S.
- Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis: Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1004-8.
- Smith CB, Golden C, Klauber MR, et al. Interaction between viruses and bacteria in patients with chronic bronchitis. *J Infect Dis* 1976; 134: 552-61.
- Wilson R. Outcome predictors in bronchitis. *Chest* 1995; 108: 53S-57S.
- Saint S, Bent S, Vittinghoff E, et al. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A metaanalysis. *JAMA* 1995; 273: 957-960.
- Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. *Chest* 1995; 108: 43S-52S.
- Pérez-Gonzalvo ME, Mosquera-Pestan JA, Ramos D, et al. Ofloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. Study of Ofloxacin in Lower Respiratory Tract Infections Research Group. *Clin Ther* 1996; 18: 440-7.
- Cazzola M, Vinciguerra A, Beghi GF, et al. Comparative evaluation of the clinical and microbiological efficacy of coamoxiclav vs cefixime or ciprofloxacin in bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *J Chemother* 1995; 7: 432-41.
- Polubiec A, Jorasz I, Pietrzak J, Soszka A, Stepka K, Zaryn A. A randomized study comparing low dose ciprofloxacin and ofloxacin in the treatment of lower respiratory tract infections. *Infection* 1994; 22: 62-4.
- Neu HC. The quinolones. *Infect Dis Clin NA* 1989; 3: 625-39.
- Child J, Andrews J, Boswell F et al. The *in vitro* activity of CP-99,219, a new naphthyridone antimicrobial agent: A comparison with fluoroquinolone agents. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35: 869-76.
- Kenny GE, Cartwright FD. Susceptibilities of *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* to a new quinolone, trovafloxacin (CP-99,219). *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1048-9.
- Neu HC, Chin NX. *In vitro* activity of the new fluoroquinolone CP-99,219. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2615-22.
- Fu KP, Lafredo SC, Folen B, et al. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of levofloxacin (l-ofloxacin), an optically active ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 860-6.
- Sefton AM, Maskell JP, Seymour AC, Minassian M, Williams JD. Comparative *in vitro* activity of CP-99-219, a new quinolone, against respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37:803-8.
- Klugman K, Wasas A. *In vitro* activity of the fluoroquinolone trovafloxacin against penicillin-susceptible and resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36: 873-874.
- Pankuch GA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Activity of CP-99, 219 compared with DU-6859a, ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, tosufloxacin, sparfloxacin and grepafloxacin against penicillin-susceptible and -resistant pneumococci. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35: 232-3.
- Jones RN. *In vitro* antimicrobial activity of CP-99, 219, a new 7-azabicyclonaphthyridone. *Drugs* 1995; 49: 205-7.
- Baltch AL, Smith RP, Ritz W. Inhibitory and bactericidal activities of levofloxacin, ofloxacin, erythromycin, and rifampicin used singly and in combination against *Legionella pneumophila*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1661-6.
- Cormican MG, Jones RN. Antimicrobial activity and spectrum of LB20304, a novel fluoronaphthyridone. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 204-11.
- Hooper DC, Wolfson JS. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1991; 324: 384-94.
- Andrews JM, Brenwald NP, Wise R, Honeybourne D.

- Concentrations of trovafloxacin in lung tissue. 36th ICAAC, (New Orleans, Sept 15-18) 1996; Abst.
25. Stein G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 1996; 23: S19-S24
 26. Habib MP, *et al.* A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of oral levofloxacin vs cefaclor in the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. 36th ICAAC, (New Orleans, Sept 15-18,) 1996; Abst.
 27. Allegra L, Konietzko N, Leophonte P, *et al.* Comparative safety and efficacy of sparfloxacin in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A double-blind, randomized, parallel, multicenter study. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 93-104.
 28. Pfizer Inc., data on file
 29. Guay DRP. The role of the fluoroquinolones. *Pharmacotherapy* 1992; 12: 71S-85S.
 30. Davis R, Bryson HM. Levofloxacin: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 47: 677-700.
 31. Ball P, Tillotson G. Tolerability of fluoroquinolone antibiotics: Past, present and future. *Drug Safety* 1995; 13: 343-58
 32. Batty KT, Davis TM, Ilett KF, Dusci LJ, Langton SR. The effect of ciprofloxacin on theophylline pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 305-311
 33. Cukier A, Vargas FS, Teixeira LR, *et al.* Arrhythmogenic effects of combined orally administered theophylline and albuterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Brazil J Med Biol Res* 1994; 27: 2869-2877
 34. Jacobus R, Brouwers BJ. Drug interactions with quinolone antibacterials. *Drug Safety* 1992; 7: 268-281.
 35. Vincent J, Teng R, Dogolo LC, Willivize SA, Friedman HL. Effect of trovafloxacin, a new fluoroquinolone antibiotic, on the steady-state pharmacokinetics of theophylline in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39 : *in press*.
 36. Gengo M. Reduction of the central nervous system adverse effects associated with antihistamines in the management of allergic disorders: Strategies and progress. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: S319-S325.
 37. Davey P, Parker S. Cost effectiveness of once-daily oral antimicrobial therapy. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 706-710
 38. Teng R, Harris SC, Nix DE, *et al.* Pharmacokinetics and safety of trovafloxacin (CP-99, 219), a new quinolone antibiotic, following administration of single oral doses to healthy male volunteers. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36: 385-94.
 39. Dorca J. Acute bronchial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995; 50: 366-71.