

USO DE LA TROVAFLOXACINA EN EL TRATAMIENTO DE LA NEUMONIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

CARLOS M. LUNA, RICARDO J. GENÉ

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

Resumen En la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), al momento del diagnóstico el microorganismo responsable es desconocido, por lo cual el tratamiento es empírico, basado en el cuadro clínico y el o los presuntos agentes causales. La internación es una decisión trascendente en los pacientes con NAC. Deben usarse criterios que permitan la fácil identificación del grupo que requiere internación para la administración del tratamiento y un mejor control. La división de los pacientes en distintos grupos según la presencia de factores de riesgo tales como edad y co-morbilidades, permite predecir los potenciales microorganismos blanco y su terapéutica adecuada. La trovafloxacin cubre las expectativas de espectro antibacteriano, farmacodinamia, simplicidad de administración y facilidad de pasaje a la vía oral, aplicable a todos los grupos en cuestión. Muestra claras ventajas para los pacientes mayores de 65 años o con co-morbilidades y aquellos que necesitan internarse por su neumonía tanto en sala general como en terapia intensiva.

Abstract *Trovafloxacin therapy in community-acquired pneumonia.* In community-acquired pneumonia (CAP) the pathogenic microorganism is unknown at the time of diagnosis. For that reason the antimicrobial therapy is empirical, based in the clinical picture and the presumptive causal microorganisms. Hospitalization is one of the most important decisions in patients with CAP. Clinical criteria appropriate to identifying those patients requiring hospital admission for antimicrobial administration and clinical control must be defined. The stratification of patients according to the presence of risk factors such as age and co-morbidities permit to predict which are the potential pathogenic microorganisms and their adequate therapy. Trovafloxacin covers all the presumed bacterial spectrum, pharmacokinetics, easiness to be administered and to pass to the oral route, advantageous for all the groups under consideration. Patients older than 65 years of age or with co-morbidities and those that need to be hospitalized receive clear benefits from this antibiotic.

Key words: pneumonia, community-acquired pneumonia, treatment, trovafloxacin

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es más frecuente en los extremos de la vida (mayores de 65 años y menores de 5 años), en afectados por co-morbilidades y en inmunosuprimidos. Su verdadera incidencia es desconocida. En Argentina, anualmente se presentarían más de 300.000 casos^{1, 4}. El patógeno responsable es casi siempre desconocido al formular el tratamiento, ya que los resultados de los cultivos recién se conocen después, al 2º ó 3º día, y las pruebas serológicas demoran más. Por lo tanto, el tratamiento inicial es empírico, basado en el cuadro clínico y el o los presuntos agentes causales. La necesidad de usar terapéutica empírica llevó al empleo de múltiples esquemas basados en argumentos no siempre fundamentados científicamente. Esto conduce

a malos resultados clínicos, favorece el desarrollo de resistencia bacteriana y aumenta los costos⁵.

Etiología

Históricamente, la NAC era responsable de la muerte de 200 cada 100000 habitantes por año⁶. Esta cifra descendió luego de la aparición de los antibióticos, pero la NAC continúa provocando muchas muertes^{7, 8}. En la Argentina es la 3ª causa de muerte en lactantes, la 4ª en niños de 1 a 4 años y la 5ª en mayores de 60 años². La mortalidad en pacientes ambulatorios es menor al 1%⁹. En contraste, en los que se internan varía entre el 6% y el 46%¹⁰⁻¹³. En neumonías severas (en unidades de terapia intensiva), estas cifras son mucho mayores.

Las personas de más de 65 años son quienes tienen mayor incidencia de NAC entre los adultos, y los que con mayor frecuencia deben internarse. Otros factores empeo-

Dirección postal: Dr. Carlos M. Luna, División Neumonología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Avenida Córdoba 2351, 1120 Buenos Aires, Argentina
Fax: 54 1 202-6068; E-mail: cym luna@fmed.uba.ar.

ran el pronóstico, entre ellos: las co-morbilidades (diabetes mellitus, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, EPOC y hepatopatía crónica), el alcoholismo y antecedentes de neoplasias, inmunosupresión e internación por neumonía en el año previo a la intervención^{1, 3, 14, 15}.

El microorganismo más frecuentemente aislado es el *Streptococcus pneumoniae*, si bien su incidencia relativa parece haberse reducido últimamente. La frecuencia de bacteriemia es variable, siendo más común en personas con enfermedades asociadas como EPOC, diabetes, etc¹⁶. Es preocupante el tema de la resistencia a la penicilina. Cepas con una CIM $\leq 0,06$; entre 0,1 y 1 y ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ se consideran, respectivamente, susceptibles, parcialmente resistentes y altamente resistentes a la penicilina. Un número creciente de estas cepas muestran resistencia también a macrólidos, tetraciclinas, trimetoprima-sulfametoxazol y cefalosporinas^{17,18}. *Haemophilus influenzae* es uno de los gérmenes que con menor frecuencia causa NAC, sobre todo en pacientes con co-morbilidades y en mayores de 65 años^{19, 21}. Crece el número de cepas productoras de betalactamasas²².²³. El *Staphylococcus aureus* aparece en epidemias de influenza, en pacientes mayores o con co-morbilidades y neumonías que requieren hospitalización. Habitualmente es meticilino sensible, aunque en residentes en instituciones geriátricas pueden encontrarse meticilino resistentes. Se han señalado algunos bacilos Gram negativos aerobios (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter sp*, *Acinetobacter sp* y *Pseudomonas aeruginosa*) entre los patógenos. Se los ha hallado en ancianos, personas con co-morbilidades y/o enfermedad pulmonar estructural y en aquellos individuos con NAC que reúnen criterios de hospitalización, particularmente en terapia intensiva^{12, 24, 25}. Existe en los pacientes con NAC severa un incremento de la resistencia a los antibacterianos frente a los Gram negativos, incluyendo a *Pseudomonas aeruginosa*^{19, 27, 28}. *Moraxella catarrhalis* es común en bronquitis, pero no tanto en neumonías; la mayoría de las cepas son productoras de betalactamasas²⁹. Los virus (especialmente Influenza A y B, Adenovirus y Parainfluenza) son responsables de NAC en un porcentaje apreciable de casos. También *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y *Coxiella burnetti* son causantes de neumonía, aunque su incidencia sigue siendo incierta en nuestro medio²⁵. Los trabajos recientes indican que su papel en la etiología de las NAC es importante, tanto en pacientes ambulatorios como internados, aún con NAC severa. La denominación "neumonías atípicas" aplicada a las producidas por estos microorganismos según el cuadro clínico y/o radiológico, no es de utilidad en la práctica, de acuerdo a lo corroborado por varios autores^{30, 33}. Si bien la tuberculosis es una enfermedad crónica, puede presentarse como una NAC y siempre debe ser tenida

en cuenta^{33, 40}. Las micosis profundas (criptococosis, histoplasmosis, cocci-dioido-micosis y paracoccidioidomicosis) también pueden tener una presentación de este tipo^{41, 42}. En determinadas áreas y dependiendo de la exposición a factores ambientales que influyen en la etiología deben considerarse al hantavirus en el noroeste y la zona de El Bolsón en la Argentina, la *Leptospira interrogans* cuando hay inundaciones o la relación con exposición a aves observada con la *Chlamydia psittaci*.

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico, frente a un cuadro compatible en el seno de la comunidad. Los síntomas y signos son altamente frecuentes y sensibles para determinar la presencia de una neumonía. La radiografía de tórax mostrando un infiltrado pulmonar nuevo es una pieza clave para el diagnóstico.

En estudios sobre NAC se suelen usar ciertos criterios para el diagnóstico de neumonía. Fang y colaboradores⁴³ recomiendan considerar el diagnóstico cuando, aparte de un infiltrado nuevo en la radiografía, aparecen al menos uno de los siguientes 3 *criterios mayores*: fiebre, tos y expectoración; o al menos 2 de los siguientes 5 *criterios menores*: leucocitosis mayor de 12.000/mm³, disnea, alteración del estado mental, síndrome de condensación y dolor pleurítico. En la evaluación inicial de una NAC, existe un mínimo de estudios que no deben ser omitidos; otros pueden usarse en la medida de lo posible.

En personas jóvenes y sin co-morbilidad, en general basta con realizar una radiografía. En mayores de 65 años o con co-morbilidades, otros estudios permiten evaluar la repercusión pulmonar y general, decidir la internación (hiperglucemia, hiperazoemia, leucocitosis extrema) o el ingreso a unidades de terapia intensiva (hipoxemia severa, acidosis, compromiso extenso). En pacientes mayores o con co-morbilidades puede ser útil tratar de determinar la etiología. Los cultivos de esputo y sangre y los exámenes serológicos suelen realizarse especialmente en internados; su resultado raramente sirve para indicar o modificar el tratamiento empírico^{19, 17, 19, 21, 44, 49}. Los métodos invasivos tienen indicaciones limitadas a unos pocos pacientes bajo ventilación mecánica, en los cuales la broncoscopia con lavado broncoalveolar o cepillado con catéter envainado puede aportar información para la modificación eventual de la terapéutica empírica inicial^{50, 51}.

Decisión de internar

La internación es una decisión trascendente en estos pacientes. Si bien la mayoría puede tratarse en forma ambulatoria, es necesario definir criterios para la identifi-

cación de quien requiere internación. Aunque no resulta sencillo estratificar esa gravedad: la edad, la presencia de co-morbilidades y los índices de severidad de la propia neumonía son las bases para tomar esta decisión^{16, 27, 52, 55}. En este sentido, el uso de las recomendaciones incluidas en la normativa para el manejo de la NAC en la Argentina²⁵ para la decisión de internar (Tabla 1) es un método práctico para actuar, al distinguir los pacientes en los cuales se puede predecir un curso complicado y una mayor mortalidad.

La internación está indicada cuando existen *dos* o *más* de las siguientes condiciones: edad mayor de 65, enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, insuficiencia renal, hepatopatías, alcoholismo o neoplasia. Aparte, los hallazgos indicativos de severidad de la propia neumonía predicen una mala evolución. En esta categoría se incluyen: anormalidades en los signos vitales, complicaciones infecciosas a distancia, alteración de la conciencia y graves alteraciones de los análisis de laboratorio. La presencia de *al menos uno* de estos hechos hace necesaria la internación (Tabla 1).

Neumonía severa de la comunidad

Algunos pacientes desarrollan grave repercusión general, insuficiencia respiratoria y la necesidad potencial o concreta de asistencia respiratoria mecánica. Este es un grupo especial, se lo conoce como neumonía severa^{12, 46, 55}. Caracterizan a estos pacientes: a) alta mortalidad; b)

TABLA 1.- Criterios de internación para neumonía adquirida en la comunidad (NAC)
(Según la Guía de Práctica Clínica para la Argentina²⁵)

- 1 *Asociación (2 o más) de las siguientes situaciones:* > 65 años, enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal crónica, hepatopatía crónica, alcoholismo, neoplasia, diabetes mellitus, internación por neumonía durante el último año
- 2 *Taquipnea* > 30/minuto
- 3 *Hipotensión arterial* (< 90 sistólica o <60 diastólica)
- 4 *Mala mecánica respiratoria* (paradojal, tiraje, etc)
- 5 *Alteración grave de pruebas de laboratorio:* $P_aO_2 < 60$ mmHg; $P_aCO_2 > 50$ mmHg con acidosis; leucopenia < 4.000 leucocitos/mm³ ó leucocitosis > 30000/mm³; Urea > 50 mg%; Hematocrito < 30%
- 6 *Transtorno del sensorio*
- 7 *Serio transtorno deglutorio* (que sugiera aspiración ostensible)
- 8 *Complicaciones supurativas* (pericarditis, artritis, etc)
- 9 *Severidad por Rx* (más de 1 lóbulo, cavitación, aumento del infiltrado mayor del 50% respecto a la Rx previa)
- 10 *Inseguridad en el cumplimiento del tratamiento* (aún por razones sociales)

etiología diferente que incluye mayor frecuencia de bacilos Gram negativos (entre ellos *Pseudomonas aeruginosa*), *Staphylococcus aureus*, agentes intracelulares (como *Mycoplasma*) y, en ocasiones, microorganismos cuya incidencia depende de condiciones epidemiológicas especiales (*Chlamydia psitacci*, hantavirus, *Leptospira interrogans* y *Legionella pneumophila*)^{12, 35, 37, 55, 57}; c) tratamiento específico diferente con cuidadosa atención en la elección de los antibióticos; d) complicaciones asociadas a las técnicas de soporte ventilatorio¹² y e) mortalidad elevada cuando la terapéutica empírica inicial es inadecuada⁵⁷.

Estos pacientes suelen presentar evidencias semiológicas de severidad, descompensación de enfermedades asociadas y graves alteraciones en los exámenes del laboratorio.

Se ha reconocido que existe una población con alto riesgo de mortalidad cuando existen algunos criterios. Los que cumplen estos criterios deben internarse en unidades de terapia intensiva o ser seguidos cuidadosamente acerca de la necesidad de internación en una unidad de ese tipo (Tabla 2).

Tratamiento

El tratamiento ideal de una NAC se basa en el uso de un antibiótico activo contra el microorganismo responsable.

TABLA 2.- Criterios para internar casos de NAC en terapia intensiva (cuando cualquiera de los 7 siguientes esté presente)
(Según la Guía de Práctica Clínica para la Argentina²⁵)

1. HIPOTENSION SOSTENIDA (requiriendo vasopresores y/o monitoreo hemodinámico); SHOCK; SEPSIS o SRIS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica)
2. FALLA MULTIORGANICA (RENAL= Oliguria o Urea >50 o Diálisis; NEUROLOGICA=Glasgow <10; CARDIACA= frecuencia cardíaca > 140 y/o tensión arterial < 90/60; HEPATICA= pruebas de función alteradas)
3. TAQUIPNEA SEVERA (> 35/minuto) y/o MALA MECANICA RESPIRATORIA (tiraje y/o alternancia toraco-abdominal y/o músculos accesorios). Se puede ser más tolerante en personas con enfermedad cardio-pulmonar preexistente (EPOC, Ineficiencia Cardíaca, etc).
4. HIPOXEMIA GRAVE ($PaO_2/FIO_2 < 300$) o HIPERCAPNIA AGUDA CON ACIDOSIS ($PaCO_2 > 50$)
5. SECRECIONES ABUNDANTES CON TOS INEFECTIVA
6. COMPROMISO INFECCIOSO EXTRAPULMONAR GRAVE (Meningitis, Pericard)
7. DESCOMPENSACION AGUDA GRAVE DE ENFERMEDADES PREEXISTENTES (EPOC, Acidosis diabética, Insuficiencia Cardíaca Severa, Insuficiencia Hepática Aguda)

La elección es dictada por el juicio clínico, teniendo en cuenta en primer lugar su eficacia comprobada y luego la toxicidad o efectos colaterales y la minimización de los costos. Dado que, en la práctica, la etiología de la neumonía es desconocida en el momento de iniciar el tratamiento, el mismo debe ser empírico^{30, 33}. La presunción de la etiología fundamentada en la clínica y/o la radiología, ha demostrado no ser una adecuada base del tratamiento empírico y, por lo tanto, este tratamiento debe realizarse basado en la epidemiología, tratando de cubrir a los microorganismos más probables. El tema de la resistencia antibiótica del neumococo debe ser tenido en cuenta en la terapéutica de una NAC⁵⁸.

Existen 3 grupos de pacientes claramente delimitados (Tabla 3), a saber:

Grupo 1: Pacientes jóvenes y previamente sanos: en éstos la neumonía no es un cuadro grave. El agente etiológico más común es el neumococo, menos frecuentes son los virus respiratorios y el *Mycoplasma pneumoniae*. Se manejan en forma ambulatoria y pueden medicarse por vía oral con un solo antibiótico. La mortalidad es menor al 1%. En este grupo, los macrólidos son de primera elección, ya que tienen buena acción sobre *S.pneumoniae*, *Mycoplasma* y, en el caso de los nuevos macrólidos (azitromicina, claritromicina, diritromicina y roxitromicina), sobre *H.influenzae*. En mayores de 40-50 años, la amoxicilina por vía oral es la alternativa dado que, a mayor edad, se presume que la incidencia de *Mycoplasma* es menos frecuente. Sin embargo, se demostró en un estudio que el 9% de las NAC en mayores de 65 años que requirieron internación eran

debidas a *Mycoplasma*⁵⁹. Es prudente controlar al paciente a los 2 ó 3 días para evaluar un posible fracaso del tratamiento.

Grupo 2 Pacientes ancianos o con enfermedades asociadas: en éstos, la neumonía es más grave, los agentes etiológicos más comunes son *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* y bacilos aerobios Gram negativos. Cabe considerar a agentes intracelulares tales como *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella sp.* y *Chlamydia sp.* Pueden recibir antibióticos por vía oral; a veces tienen criterios de hospitalización, siendo necesario internarlos y, en esos casos, deben ser tratados por vía parenteral. Sin embargo, algunos de los pacientes de este grupo, especialmente los ancianos, más allá de la edad, presentan buen estado general y son aptos para un tratamiento ambulatorio. En este grupo, combinar antibióticos suele ser necesario para cubrir a todos los patógenos probables, incluyendo (entre los hospitalizados) cobertura para gérmenes anaerobios. Aquí la lista de los patógenos mencionados hace necesario el uso de antibacterianos de más amplio espectro como las cefalosporinas de 3ª generación: (cefotaxima y ceftriaxona) o los betalactámicos con inhibidor de betalactamasas (ampicilina/sulbactama o amoxicilina/clavulanato). Si se desea cubrir a los agentes intracelulares, es menester agregar un macrólido al esquema. Cefotaxima y ceftriaxona muestran ligeras ventajas sobre los betalactámicos con inhibidor de betalactamasas frente a los aerobios Gram negativos de origen respiratorio (particularmente *Klebsiella pneumoniae*). Estos pueden administrarse por vía oral pero tienen la desventaja de producir con frecuencia diarreas.

Grupo 3 Pacientes con neumonía severa: son pacientes graves, internados en unidades de terapia intensiva, en insuficiencia respiratoria, muchos en asistencia respiratoria mecánica. Todo lo anterior es reflejado por la presencia de los criterios de severidad enumerados al describir Neumonía Severa. La etiología de este grupo muestra un porcentaje mayor de Gram negativos aerobios (incluyendo *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter sp*), *Legionella* (y otros patógenos intracelulares) y *Mycobacterium tuberculosis*, y una muy elevada mortalidad que obliga a que el esquema inicial cubra con su actividad al *S. pneumoniae* resistente a la penicilina, a agentes intracelulares como *Chlamydia*, *Mycoplasma* y *Legionella* y a los aerobios Gram negativos, incluyendo a *Pseudomonas aeruginosa*. Es necesario usar macrólidos, que en dosis altas y por vía endovenosa cubren a *Mycoplasma sp.*, *Chlamydia sp.* y *Legionella sp.* y también al neumococo, con acción sobre algunos (aunque no todos) los penicilino-resistentes. Para cubrir a los gérmenes del Grupo 2 y a *P. aeruginosa*, en el momento actual los carbapenemos serían los antibacterianos que mejor se adaptan a esa necesidad. Las cefalosporinas de 3ª generación con acción anti-pseudomona (APS) y

TABLA 3.- Guía actual para el tratamiento empírico de NAC: (Según la Guía de Práctica Clínica para la Argentina²⁵)

GRUPO 1 (pacientes sanos y menores de 65 años, ambulatorios): Macrólido oral (mayores de 40-50 años: alternativa: amoxicilina 3 g/día)
GRUPO 2 (pacientes con co-morbilidad o mayores de 65 años): Betalactámico con inhibidor de betalactamasa o ceftriaxona/cefotaxima* ± MACROLIDO (en ambulatorios preferir vía oral o intramuscular y en internados** vía endovenosa)
GRUPO 3 (pacientes con NAC SEVERA, internados en Terapia Intensiva): Macrólido EV + alguno de los 3 siguientes: a) Carbapenem b) Ciprofloxacina + ceftriaxona/cefotaxime* c) Cef tazidima + vancomicina/teicoplanina*

* Ante sospecha de MECANISMO ASPIRATIVO incluir betalactámico con inhibidor de betalactamasas o agregar clindamicina o metronidazol/ornidazol

** Según criterios de internación enumerados en Tabla 1.

la ciprofloxacina, si bien son activas contra la mayoría de los otros patógenos de este grupo tienen insuficiente actividad frente al neumococo. Si se prefiere no utilizar imipenem o meropenem, deberían considerarse asociaciones más complejas de 2 antibióticos tales como quinolonas más ceftriaxona o cefotaxima, o aún de 3 antibióticos como cefalosporinas de 3ª generación con acción APS, con la adición de un aminoglucósido y vancomicina o teicoplanina (estos últimos por su actividad frente al neumococo resistente). El uso de vancomicina debe ser restringido y preferirse sólo cuando no sea posible usar otro esquema, básicamente por el peligro que implica su uso frente a la emergencia de enterococos resistentes observada en otros países⁶⁰. Estos esquemas amplios se justifican ya que los pacientes críticos con NAC y en asistencia respiratoria mecánica requieren, como se mencionó, un acertado tratamiento empírico inicial. Una terapéutica inadecuada eleva notablemente su mortalidad. Estos esquemas tienen el inconveniente de requerir asociaciones de 2, 3 y aún 4 antibióticos, lo cual aumenta el riesgo de complicaciones y los costos.

Con respecto a la *duración* de los tratamientos, la mayoría de las neumonías deberían ser tratadas durante 7 a 10 días, los tratamientos innecesariamente prolongados no mejoran la evolución y aún pueden resultar perjudiciales. Los pacientes graves, sobre todo si requieren internación, suelen tratarse durante algunos días más; sin embargo si la respuesta al tratamiento es buena, no es necesario continuarlo más allá de 14 días. La *Legionella* requiere 21 días de tratamiento. En los pacientes que reciben medicación parenteral es aconsejable el *pasaje a la vía oral* en cuanto mejoren los síntomas, desaparezca la fiebre y se reduzcan los leucocitos, siempre y cuando la absorción gastrointestinal sea normal⁶¹. Para el pasaje a vía oral se debe utilizar el mismo antibacteriano que se usó por vía parenteral; también puede usarse otro antibiótico si se identificó al patógeno y se cuenta con un estudio de sensibilidad. De no disponer del mismo antibiótico para pasar a la vía oral, deberá optarse por uno de espectro similar.

Papel de la trovafloxacina en el tratamiento de las NAC

Teniendo en cuenta la guía antes descrita, existe un lugar para las nuevas quinolonas y, entre ellas, para la trovafloxacina, en el tratamiento de las NAC. Estos antibióticos presentan ventajas en cuanto a farmacocinética y espectro de acción⁶²; las mismas han sido explicadas en otros lugares de este suplemento. En lo que respecta a aquellas cualidades que hacen de la trovafloxacina un agente interesante para ser usado en NAC, las mismas se enumeran en la Tabla 4.

TABLA 4.- Cualidades útiles de las nuevas fluoroquinolonas frente a las NAC

-
- *Actividad comprobada frente a patógenos Gram positivos (Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes) y Gram negativos (Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Moraxella catarrhalis) frecuentes productores de NAC*
 - *Actividad frente al neumococo resistente a la penicilina (sparfloxacina y trovafloxacina)*
 - *Actividad frente a los patógenos intracelulares (Legionella sp., Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Mycoplasma pneumoniae) frecuentes patógenos de NAC (levofloxacina, sparfloxacina y trovafloxacina)*
 - *Buena penetración en el tejido y las secreciones pulmonares (grefloxacina, sparfloxacina y trovafloxacina)*
 - *Resistente a la destrucción por las betalactamasas bacterianas (levofloxacina, sparfloxacina y trovafloxacina)*
 - *Vida media prolongada* que permite la administración de una única dosis diaria
 - *Disponibilidad de forma oral e intravenosa* que permite el pasaje de una a otra sin modificar la dosis.
 - *Actividad frente a gérmenes anaerobios (trovafloxacina)*
-

En el *Grupo 1*, por su acción frente al neumococo y los microorganismos denominados "intracelulares", la trovafloxacina cubre las necesidades del espectro antibacteriano necesario. La disponibilidad por vía oral y la dosificación de una toma diaria agregan a su vez otras ventajas de interés. Su actividad es superior a la de los macrólidos frente al neumococo resistente a penicilina, *Haemophilus* y *Mycoplasma pneumoniae* y puede potencialmente mejorar su efectividad. En cuanto a vía de administración y comodidad de dosificación, las nuevas quinolonas no ofrecen ventajas sobre el uso de macrólidos, especialmente de los nuevos compuestos, en este grupo. Sin embargo, son una potencial alternativa a los mismos.

En el *Grupo 2*, algunas de las características de la trovafloxacina aparecen como elementos muy interesantes para su uso terapéutico. En primer lugar, el antibiótico cubre a todos los patógenos potenciales del grupo^{62,64}. Como ya se mencionó, existen evidencias de su excelente actividad frente al neumococo resistente a la penicilina⁶⁴. Este tipo de agentes resistentes podría plantear problemas terapéuticos más importantes en este grupo. Su acción frente a los otros microorganismos blanco, incluyendo al *H. influenzae*, bacilos Gram negativos y *S.aureus* es, por lo menos, tan buena como la de cefotaxima/ceftriaxona y los beta-lactámicos con inhibidor de beta-lactamasas^{65,67}, que son los antimicrobianos recomendados para este grupo en el momento actual. En segundo lugar, trovafloxacina tiene frente a ceftriaxona la clara ventaja que significa la posibilidad de adminis-

trarla por vía oral, hecho muy conveniente en pacientes ambulatorios que pueden ingerir y no tienen claros problemas de absorción. Por otro lado, la administración de una sola dosis diaria contrasta con la doble, triple o cuádruple dosificación diaria requerida para los otros antibióticos de este grupo³⁵. En tercer lugar, su excelente acción frente a los microorganismos intracelulares permite que pueda administrarse como monoterapia^{66,68}, sin necesidad del agregado de un macrólido. Finalmente, en los casos en que exista fuerte sospecha de mecanismo aspirativo, con la potencialidad de una infección por gérmenes anaerobios, estos gérmenes están también cubiertos por esta nueva quinolona⁶⁹. Cuando el paciente es internado y requiere tratamiento por vía intravenosa, la alatrofloxacin mantiene las otras ventajas de la trovafloxacin oral y suma la posibilidad de realizar a su tiempo el pasaje a la vía oral con el mismo compuesto, lo cual no es posible hacer con las cefalosporinas de 3ª generación. De manera que, en el paciente ambulatorio mayor de 65 años o con comorbilidad, a nuestro criterio la trovafloxacin puede mejorar a las alternativas actuales para el tratamiento de las NAC.

En el Grupo 3, los patógenos son similares a los del grupo anterior, con mayor frecuencia de gérmenes Gram negativos y, entre ellos, *Pseudomonas aeruginosa*. Pero quizás el elemento más importante a tener en cuenta en el tratamiento de estos pacientes sea la necesidad imperativa de acertar desde el comienzo con el tratamiento empírico más adecuado para los potenciales patógenos. Nuevamente, la completa cobertura de todos los patógenos involucrados, incluyendo al neumococo resistente a la penicilina, los Gram negativos aerobios (incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*), los gérmenes "atípicos" y los anaerobios, hacen del antibiótico en cuestión una opción interesante^{62,73}. A ello debe agregarse la ventaja concreta de la posibilidad potencial de usar el antibiótico como monoterapia con una única dosis diaria y del fácil pasaje a la vía oral cuando la condición clínica del paciente lo permita⁷⁴. Nuevamente, la cobertura de todo el espectro de patógenos probables con un solo antibiótico ofrece una promisoriosa alternativa en este grupo de enfermos. La dosificación para los pacientes del grupo 1 sería de 200 mg/día en una sola toma oral; para los del grupo 2, 200 a 300 mg por vía oral (o intravenosa pasando luego a la vía oral) y para los del grupo 3, 300 mg por vía intravenosa, siempre administrada una sola vez al día.

En resumen, la trovafloxacin es una nueva quinolona que, por sus características farmacocinéticas y por su acción frente a los distintos microorganismos responsables de las NAC, parece estar llamada a ocupar un rol protagónico en el tratamiento de estas infecciones, cualquiera sea su grado de severidad. Sus ventajas son más

claramente manifiestas en los pacientes con NAC mayores de 65 años y/o con co-morbilidades y en todos aquellos que requieran internación por su neumonía, tanto en sala general como en unidades de terapia intensiva.

Bibliografía

1. Niederman MS, Bass JB Jr, Campbell GD *et al.* Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993;148: 1418-26.
2. Boletín Epidemiológico Nacional, Ministerio de Salud y Acción Social, Secretaría de Salud, Subsecretaría de Salud Comunitaria, Dirección Nacional de Medicina Sanitaria, Dirección de Epidemiología, año 1995
3. Foy HM, Cooney MK, McMahan R, *et al.* Viral and mycoplasmal pneumonia in a prepaid medical care group during an eight year period. *Am J Epidemiol* 1973; 97: 93-102.
4. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1994;18: 501.
5. Greco PJ, Eisenberg JM. Changing physicians practices. *N Eng J Med* 1993; 329: 1271-73.
6. Chalasani NP, Valdecanas MAL, Gopal AK, McGowan JE, Jurado RL. Clinical utility of blood cultures in adult patients with community-acquired pneumonia without defined underlying risks. *Chest* 1995;108: 932-6.
7. Foy Hm, Cooney MK, McMahan R, *et al.* Rates of pneumonia during influenza epidemics in Seattle, 1964 to 1975. *JAMA* 1979; 241: 253-8.
8. Campbel GD. Overview of community-acquired pneumonia. Prognosis and clinical features. *Med Clin N A* 1994; 78: 1035-48.
9. Garibaldi RA. Epidemiology of community-acquired respiratory tract infections in adults: incidence, etiology and impact. *Am J Med* 1995; 78: 32S-7S.
10. Mandell LA. Community acquired pneumonia. Etiology, epidemiology and treatment. *Chest* 1995;108: 35S-42S.
11. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5 year prospective study. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 386-99.
12. Torres A, Serra-Battles J, Ferrer A, *et al.* Severe community-acquired pneumonia: epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 312-8.
13. Sorenson J, Forsberg P, Hakanson E, *et al.* A new diagnostic approach to the patient with severe pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1989; 21: 33-38.
14. Fine MJ, Smith DN, Singer DE. Hospitalization decision in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. *Am J Med* 1990; 89: 713-21.
15. Koivula I, Sten M, Makela PH. Risk factors for pneumonia in the elderly. *Am J Med* 1994; 96: 313-20.
16. Marrie TJ. Bacteremic pneumococcal pneumonia: a continuously evolving disease. *J Infect* 1992; 242: 47-55.
17. Appelbaum PC. World-wide development of antibiotic resistance to pneumococci. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6: 367-77.
18. Pallares R, Liñares J, Vadillo M, *et al.* Resistance to penicillin and cephalosporins and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona. *N Eng J Med* 1995; 333: 474-80.
19. Fang GD, Fine M, Orloff J, *et al.* New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with

- implications for therapy; a prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69: 307-16.
20. Marrie TJ, Durant H, Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: a 5 year prospective study. *Rev Infect Dis* 1989;11: 586-99.
 21. Woodhead MA, McFarlane JT, McCracken JS, *et al.* Prospective study on the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987; 1: 671-4.
 22. Scriver SR, Wamsley SL, Kau CL, *et al.* Determination of antimicrobial susceptibilities of Canadian isolates of *Haemophilus influenzae* and characterization of their β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1678-80.
 23. Sensakovic JW, Smith LG. Beta-lactamase inhibitor combinations. *Med Clin NA* 1995; 79: 695-704.
 24. Bates JH, Campbell GD, Barron AL, *et al.* Microbial etiology of acute pneumonia in hospitalized patients. *Chest* 1992; 101: 1012-1017.
 25. Luna CM, Efron ED, Schiavi E, *et al.* Neumonía adquirida en la comunidad. Guía de práctica clínica para la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57: 343-55.
 26. Dahmash NS, Chowdhury MNH. Re-evaluation of pneumonia requiring admission to an intensive care unit: a prospective study. *Thorax* 1994; 49: 71-6.
 27. Leroy O, Santre C, Beuscart C, *et al.* A five year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995; 21: 24-31.
 28. Sow O, Frechet M, Diallo AA, *et al.* Community-acquired pneumonia in adults: a study comparing clinical features and outcome in Africa (Republic of Guinea) and Europe (France). *Thorax* 1996; 51: 385-388.
 29. Wright PW, Wallace RJ jr. Pneumonia due to (*Brahmanella*) *Moraxella catharhalis*. *Semin Respir Infect* 1989; 4: 40-6.
 30. Farr BM, Kaiser DL, Harrison BDW, *et al.* Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. *Thorax* 1989; 44: 1031-5.
 31. Woodhead MA, MacFarlane JT. Comparative clinical and laboratory features of *Legionella* with pneumococcal and *Mycoplasma pneumoniae*. *Br J Dis Chest* 1987; 81: 133-9.
 32. Tew J, Calenoff L, Berlin BS. Bacterial or non-bacterial pneumonia: accuracy of radiologic diagnosis. *Radiology* 1977; 124: 607-12.
 33. Chan CHS, Cohen M, Pang J. A prospective study of community-acquired pneumonia in Hong Kong. *Chest* 1992; 101: 442-6.
 34. Ortrqvist A, Sterner G, Nilson JA. Severe community-acquired pneumonia: factors influencing need of intensive care treatment and prognosis. *Scand J Infect Dis* 1985; 377-80.
 35. Sorensen J, Cederholm I, Carlson C. Pneumonia, a deadly disease despite intensive care treatment. *Scand J Infect Dis* 1986; 18: 329-33.
 36. Alkhayer M, Jenkins PF, Harrison BDW. The outcome of community-acquired pneumonia treated on the intensive care unit. *Respir Med* 1990; 84: 13-8.
 37. Rello J, Quintana E, Ausina V, *et al.* A three-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on outcome. *Chest* 103: 103: 232-5.
 38. Mundy LM, Awaerter PG, Oldach D, *et al.* Community-acquired pneumonia: impact of the immune status. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1309-15.
 39. Sorensen J, Forsner P, Hakanson E, *et al.* A new diagnostic approach to the patient with severe pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1989; 21: 33-41.
 40. Feldmann C, Kallenbach JM, Levy H. Community-acquired pneumonia of diverse etiology: prognosis feature of patients admitted to an intensive care unit and severity of illness score. *Intensive Care Med* 1989; 15: 302-7.
 41. Kerkering TM, Duma RJ, Shadomy S. The evolution of pulmonary cryptococcosis. Clinical implications from a study of 41 patients with and without compromising host factors. *Ann Intern Med* 1981; 94: 611-6.
 42. Davies SF. Fungal pneumonias. *Med Clin NA* 1994; 78: 1049-66.
 43. Fang GD, Fine M, Orflov J, *et al.* New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia; a prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69:3 07-16.
 44. Verghese A, Berk SL. Bacterial pneumonia in elderly. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62: 271-77.
 45. Park DR, Skerrett SJ. The usefulness of the sputum Gram stain in the diagnosis of pneumonia. *Clin Pulm Med* 1995; 2: 201-12.
 46. Lentino J, Lucks D. Nonvalue of sputum culture in the management of lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 758-62.
 47. Bartlett RC, Melnick A. Usefulness of Gram stain and routine and quantitative culture of sputum in patients with and without acute respiratory infections. *Conn Med* 1970; 3: 347-51.
 48. Rein MF, Gwaltney JM Jr, O'Brien WM, *et al.* Accuracy of Gram's stain in identifying pneumococci in sputum. *JAMA* 1978; 239: 2671-3.
 49. Boerner DF, Zwadyk P. The value of sputum Gram's stain in community-acquired pneumonia. *JAMA* 1982; 247: 642-5.
 50. Meduri GU, Chastre J. The standarization of bronchoscopic techniques for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992;102: 557S-64S.
 51. Marquette CH, Copin MC, Wallet F, *et al.* Diagnostic tests of pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 51: 1878-88.
 52. Porath A, Schlaeffer F, Lieberman D. Appropriateness of hospitalization of patients with community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 1996; 27: 176-83.
 53. Almirall J, Mesalles E, Klamburg J, *et al.* Prognostic factors of pneumonia requiring admission to the intensive care unit. *Chest* 1995; 107: 511-16.
 54. Segado Soriano A, Lopez González Cobos C, Montes GI, *et al.* Factores pronósticos de severidad en la neumonía comunitaria que requiere hospitalización. *Rev Clin Esp* 1994; 194: 276-81.
 55. Moine P, Vercken JB, Chevert S, *et al.* Severe community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology, and prognosis factors. French Study Group for Community-
 56. Acquired Pneumonia in the Intensive Care Unit. *Chest* 1994; 105: 1487-95.
 57. Marcucci GJ, Sánchez P, Pérez Magnelli F, Carena J. Neumonías adquiridas en la comunidad, criterios de hospitalización e indicadores de curso complicado. *Medicina (Buenos Aires)* 1995; 55: 641-6.
 58. Rello J, Quintana E, Ausina V, *et al.* A three-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis. *Chest* 1993; 103: 323-5.
 59. Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. *N Eng J Med* 1995; 333: 4618-24.
 60. Marrie TJ. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia requiring hospitalization with emphasis on the infection in the elderly. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2168.

61. Boyce JM. Vancomycin-resistant *Enterococcus*. Detection, epidemiology and control measures. *Infect Dis Clin NA* 1997; 11: 367-84.
62. Ramírez JA. Switch therapy in adult patients with pneumonia. *Clin Pulm Med* 1995; 2: 327-33.
63. Ernst ME, Ernst EJ, Klepser ME. Levofloxacin and trovafloxacin: the next generation of fluoroquinolones?. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54: 2569-84.
64. Haria M, Lamb HM. Trovafloxacin. *Drugs* 1997; 54: 435-445.
65. Felmingham D, Robbins MJ, Ingley K, et al. In-vitro activity of trovafloxacin, a new fluoroquinolone, against recent clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 1997; 43-9.
66. Klugman KP, Gootz TD. *In vitro* and *in vivo* activity of trovafloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39 : 51-5.
67. Mandell L, Williams Hopkins D, Hopkins S. Efficacy of trovafloxacin in patients with community-acquired pneumonia due to penicillin susceptible and resistant *S.pneumoniae*. 37th ICAAC 1997 (abstract).
68. Niederman M, Traub S, Ellison WT, Hopkins DW and the Trovan Pneumonia Study Group A double-blind, randomized, multicenter, global study in hospitalized community-acquired pneumonia (CAP) comparing trovafloxacin with ceftriaxone + erythromycin. 37th ICAAC 1997 (abstract).
69. Roblin PM, Kutlin A, Hammerschlag MR. *In vitro* activity of trovafloxacin against *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2033-4.
70. Marco F, Biedenbach DJ, Jones RN. Anti-*Legionella* activity of trovafloxacin compared with seven other antimicrobial agents including an intermethod evaluation. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 29: 55-7.
71. Kenny GE, Cartwright FD. Susceptibilities of *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominiae* and *Ureaplasma urealyticum* to a new quinolone, trovafloxacin (CP-99,219). *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1048-9.
72. Hecht DW, Osmolski JR. Comparison of activities of trovafloxacin and five other agents against 585 anaerobes with use of three media. *Clin Infect Dis* 1996; 23: S44-50.
73. Goldstein EJ. Possible role of the new fluoroquinolones (levofloxacin, grepafloxacin, trovafloxacin, clinafloxacin, sparfloxacin and DU-6859a) in the treatment of anaerobic infections: review of current information of efficacy and safety. *Clin Infect Dis* 1996; 23: S25-30.
74. Fass RJ, Barnishan J, Solomon MC, Ayers LW. In-vitro activity of quinolones, betalactams, tobramycin and trimethoprim-sulphamethoxazole against non-fermentative Gram negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1412-8.
75. Milatovic D, Wallrauch C. In vitro activity of trovafloxacin in combination with ceftazidime, meropenem and amikacin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 688-93.