

EL PAPEL DE LA TROVAFLOXACINA EN EL TRATAMIENTO DE LA NEUMONIA NOSOCOMIAL

LIONEL A. MANDELL

Division of Infectious Diseases, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

Resumen Para poder entender el papel de trovafloxacin en el tratamiento de la neumonía nosocomial, primero deben conocerse la naturaleza y las características de esta infección. En la primera parte de esta revisión se repasan los principales aspectos de la epidemiología, se analizan algunos conceptos que hacen a la patogenia de la enfermedad y a la inmunología de estos pacientes y se evalúan las características microbiológicas de la neumonía nosocomial. En la segunda parte, se considera el problema de la resistencia bacteriana a los principales grupos de antibióticos, enumerándose los diferentes mecanismos de los que se valen las bacterias para desarrollarla, como la producción de enzimas que inactivan al antibiótico, la reducción del acceso de la droga al sitio de unión específico, el aumento del eflujo del antibiótico o los cambios en el sitio de unión específico; se plantean las controversias actuales en cuanto a los métodos de diagnóstico y se discuten algunas de las cuestiones que permanecen como polémicas con relación a esta patología. Finalmente, se revisan las pautas de tratamiento propuestas para las neumonías adquiridas en el hospital y el papel de los nuevos antibióticos en el tratamiento. En este sentido, se hace especial referencia a trovafloxacin, enumerándose sus principales características, tales como su amplio espectro de actividad, sus excelentes propiedades farmacocinéticas, su disponibilidad en formulaciones endovenosa y oral, y su buena tolerancia, las cuales la convierten en una opción sumamente interesante en el tratamiento de las neumonías intrahospitalarias.

Abstract *The role of trovafloxacin in the treatment of nosocomial pneumonia.* In order to understand the role of trovafloxacin in the treatment of nosocomial pneumonia, the nature and characteristics of this infection have to be first reviewed. During the first part of this revision the principal aspects of the epidemiology are reviewed, some concepts which take part in the pathogenesis of the illness and the immunology of these patients are analysed and the microbiological characteristics of nosocomial pneumonia are evaluated. In the second part of the revision the bacterial resistance to the main groups of antibiotics is considered, listing the different mechanisms used by the bacteria to develop this resistance. They are: production of enzymes which inactivate the antibiotic, access reduction of the drug to the target site, increase of the antibiotic efflux or changes in the target site. Current controversies concerning diagnostic methods and some controversial issues regarding this pathology are here discussed. Finally, the proposed guidelines for the treating hospital acquired pneumonia are revised as well as the role of special new antibiotics. In this sense special reference is made to trovafloxacin, listing its principal characteristics, as its broad spectrum of activity, its excellent pharmacokinetic properties, its availability in IV and oral formulations and its good tolerance, which makes trovafloxacin a very interesting option for treatment of hospital acquired pneumonia.

Key words: trovafloxacin, fluoroquinolones, nosocomial pneumonia

La neumonía nosocomial o intrahospitalaria es una infección que ocurre 48 horas o más después de la admisión en el hospital. Es la segunda infección nosocomial en orden de frecuencia, pero es la que con mayor probabilidad resulta en un cuadro fatal. También tiene un impacto significativo sobre la economía y los recursos de la salud, ya que incrementa la estadía en el hospital hasta 8 días, resultando en costos anuales adicionales directos en los Estados Unidos de 2000 millones de dóla-

res^{1,2}. Se estima que la incidencia anual es de 5-10 casos por 1000 admisiones, aunque puede incrementarse 20 veces más en los pacientes sometidos a una asistencia respiratoria mecánica. La neumonía intrahospitalaria es responsable aproximadamente del 13-18% de todas las infecciones nosocomiales, o sea aproximadamente 300000 casos anuales.

Las tasas de mortalidad cruda para la neumonía intrahospitalaria son del 30-70% aunque estos porcentajes no son precisos y pueden resultar engañosos. La cifra más adecuada es la mortalidad atribuible a neumonía nosocomial, que se estima varía desde 1/3 a 1/2 de todas las muertes ocurridas en pacientes con neumonía

Dirección postal: Dr. Lionel A. Mandell, McMaster Medical Unit, Henderson General Hospital, 711 Concession St., Hamilton, Ontario L8V 1C3, Canada

intrahospitalaria aunque puede ser mayor en pacientes con bacteriemia o aquellos con infecciones causadas por patógenos como *Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Acinetobacter*^{3,4}.

Este trabajo analiza la epidemiología, patogénesis, microbiología, los factores de riesgo y resistencia correspondientes a la neumonía nosocomial de manera tal que el papel de trovafloxacin pueda verse desde su propia perspectiva.

Patogénesis

Los patógenos potenciales pueden lograr acceder al tracto respiratorio inferior de distintas maneras, las cuales pueden incluir: diseminación a través de la vía hematógena, propagación desde un foco contiguo, translocación de bacterias desde el tracto gastrointestinal, inhalación y aspiración de microorganismos. Para ciertos patógenos como virus y hongos específicos, ej. especies de *Aspergillus*, la inhalación de un aerosol infectado es la vía más importante. Sin embargo, para los bacilos Gram negativos la aspiración "silenciosa" o "micro" aspiración de las secreciones orofaríngeas es el mecanismo dominante.

Se conoce que, aún en voluntarios sanos, la aspiración de contenidos orofaríngeos ocurre durante el sueño hasta en un 45% de los casos⁵. Esto generalmente no resulta en infección ya que los microorganismos colonizando la orofaringe de los individuos sanos típicamente no son patogénicos y los mecanismos de defensa locales del huésped en el tracto respiratorio inferior habitualmente pueden combatir estas bacterias. Sin embargo, en las personas enfermas, los receptores de los bacilos Gram negativos se manifiestan en la superficie de las células orofaríngeas que están normalmente cubiertas por fibronectina en los individuos sanos. La pérdida de fibronectina de la superficie celular durante la enfermedad, presumiblemente secundaria a un incremento en la concentración proteasas salivales, expone a estos receptores de tal manera que permite a los bacilos Gram negativos adherirse a ellos y colonizar la orofaringe^{6,7}. Este hecho ha sido demostrado de un modo cuantitativo en un modelo de experimentación en que se va infartando progresivamente el parénquima renal de los animales⁸. La aspiración de estos microorganismos más virulentos puede resultar en que las defensas del huésped se encuentren saturadas y que se establezca la infección que resulte en una neumonía clínica aparente.

Microbiología

Aún cuando exista cierta superposición, los microorganismos responsables de la neumonía intrahospitalaria generalmente difieren de aquellos que causan la neu-

monía adquirida en la comunidad. Tanto en la neumonía adquirida en la comunidad como en la neumonía intrahospitalaria el agente etiológico no es determinado en casi la mitad de los casos. Sin embargo, en la neumonía adquirida en la comunidad, la infección polimicrobiana se presenta en sólo aproximadamente 8 a 10% de los casos y, de los restantes, pueden ser responsables una amplia variedad de patógenos, desde *Streptococcus pneumoniae* a *Mycoplasma pneumoniae* y ocasionalmente bacilos Gram negativos.⁹ En contraste, más de un patógeno puede estar presente en la mitad de los casos de neumonía intrahospitalaria¹⁰. Los patógenos predominantes en la neumonía intrahospitalaria son usualmente bacilos Gram negativos como *Enterobacteriaceae* y cocos Gram positivos como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*. En los casos más severos también se deben considerar las especies de *Pseudomonas* y *Acinetobacter*.

Los *Enterobacteriaceae* de interés en la neumonía intrahospitalaria son *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Proteus spp* y *Serratia marcescens*¹¹. *Escherichia coli* es el tercer coliforme más comúnmente asociado con neumonía nosocomial, mientras que el más frecuentemente hallado entre las especies de *Klebsiella* es *K. pneumoniae*. *K. pneumoniae* y *E. coli* son los patógenos que más frecuentemente producen enzimas betalactamasas de espectro extendido, haciéndose resistentes a los betalactámicos como cefotaxima, ceftazidima y monobactam aztreonam¹².

Escherichia coli y *E. aerogenes* son las más comunes dentro de las especies de Enterobacterias causantes de neumonía intrahospitalaria. Estas bacterias colonizan los pacientes que han estado recibiendo antibióticos y pueden desarrollar resistencia a las cefalosporinas de tercera generación a los pocos días de estar el paciente recibiendo estas drogas¹³. *Enterobacter*, *Proteus mirabilis* y *Proteus vulgaris* también pueden actuar como patógenos respiratorios oportunistas, y *P. mirabilis* puede convertirse en productor de betalactamasas de alto nivel resultando en una resistencia a las cefalosporinas de tercera generación.

Serratia marcescens es la única especie de su género asociada con la enfermedad clínica en humanos y, a diferencia de la mayoría de los otros coliformes, coloniza preferentemente los tractos respiratorio y urinario¹⁴.

Haemophilus influenzae puede colonizar tanto el tracto respiratorio superior como el inferior de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y su importancia como patógeno en la neumonía nosocomial está siendo actualmente mejor conocida. Ha sido descrito como agente patógeno en la neumonía intrahospitalaria, particularmente en pacientes con respirador y, en el 50% de los casos en que fue aislado, se hallaba asociada a un co-patógeno¹⁵. Se han informado incidencias del 17 y 26% para *H. influenzae* y *S. pneumoniae* respectivamente, en

pacientes con neumonía que no utilizaban respiradores, y en un estudio realizado en un hospital de la comunidad, se halló que estos microorganismos eran responsables del 40% de las neumonías nosocomiales^{10, 16}. En la Encuesta Nacional de la Infección Nosocomial de E.E.U.U. (National Nosocomial Infection Surveillance - NNIS), sin embargo, se halló a estos patógenos responsables en solamente el 5% de los casos¹⁷.

Streptococcus pneumoniae y *S.aureus* son los dos cocos Gram positivos más frecuentemente aislados de pacientes con neumonía intrahospitalaria. Se ha comprobado transmisión neumocócica en epidemias intrahospitalarias, siendo las cepas multi-resistentes reconocidas cada vez con más frecuencia¹⁸. La mayor fuente de *S.aureus* en los pacientes fue el orificio nasal anterior y, de acuerdo con el informe de la NNIS, *S.aureus* es el patógeno más frecuentemente asociado con la neumonía nosocomial¹⁷. Un mecanismo importante para la colonización de estafilococos es su adherencia a las estructuras endoteliales mediados por proteínas como fibronectina y fibrinógeno, propagándose en el hospital primariamente a través de las manos del personal de la salud¹⁹. Los factores de riesgo para la infección con *S.aureus* incluyen asistencia respiratoria mecánica, accidente cerebrovascular y estado de coma persistiendo por más de 24 horas, uso de drogas endovenosas, diabetes mellitus e insuficiencia renal²⁰.

Los patógenos mencionados más arriba constituyen los microorganismos "claves" y son responsables de la mayoría de los casos de neumonía intrahospitalaria leve a moderada, en los pacientes sin factores de riesgo inusuales, y de la neumonía severa que ocurra dentro de los cinco días desde la admisión en el hospital, en los pacientes sin factores de riesgo para los patógenos específicos²¹. En los casos severos, se debería considerar también la posibilidad de aislamiento de *P. aeruginosa* y de *Acinetobacter* spp. *Pseudomonas aeruginosa* puede ser un patógeno particularmente agresivo, cuya virulencia se atribuye primariamente a la producción de exotoxinas. Su fijación a las células huésped es mediado por fimbrias²². Los factores de riesgo de la infección por *aeruginosa* incluyen asistencia respiratoria mecánica, tratamiento previo con antibióticos, desnutrición, terapia con esteroides y enfermedad pulmonar estructural²³. *Acinetobacter*, particularmente en los aislamientos multi-resistentes, puede ser un patógeno oportunista y ser una causa significativa de la neumonía asociada con uso de respiradores²⁴.

Finalmente, es importante considerar a los anaerobios y a *Legionella* spp. La infección por anaerobios como componente de la neumonía nosocomial puede ocurrir en pacientes que han sido sometidos a una cirugía abdominal o que han tenido un gran evento de aspiración. Los microorganismos típicamente vistos en la neumonía

intrahospitalaria son aquellos que usualmente colonizan la orofaringe como los cocos Gram positivos anaerobios y bacilos Gram negativos, tales como *Fusobacterium* spp, *Prevotella melaninogenica* y *Bacteroides ureolyticus*²⁵.

La infección por *Legionella* puede ocurrir como resultado de una aspiración o inhalación de aerosoles contaminados^{26,27}. Todos los patógenos discutidos en esta sección y los factores de riesgo asociados con ellos son mostrados en la Tabla 1.

Resistencia

TABLA 1. Neumonía nosocomial: factores de riesgo para patógenos específicos en adultos

Patógeno	Factores de Riesgo
<i>Enterobacteriaceae</i>	- colonización orofaríngea (enfermedad subyacente) - colonización gástrica (antiácidos, antagonistas H2)
<i>Haemophilus influenzae</i>	- ningún antibiótico previo - fumar
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	- antibióticos previos - desnutrición - enfermedad pulmonar estructural - tratamiento con esteroides - asistencia respiratoria mecánica - reservas de agua contaminadas
<i>Acinetobacter</i> spp	- antibióticos previos
<i>Streptococcus pneumoniae</i> penicilino-resistente	- antibióticos betalactámicos u hospitalización durante los 3 meses previos - neumonía nosocomial - neumonía durante el año previo - condición crítica - enfermedad inmunocomprometida
<i>Staphylococcus aureus</i>	- accidente cerebrovascular - coma > 24 horas - diabetes mellitus - insuficiencia renal
<i>Legionella</i> spp	- inmunosupresión - contaminación de la fuente de agua
<i>Anaerobios</i>	- cirugía abdominal reciente - macro aspiración evidente

El incremento de la resistencia bacteriana a los agentes antimicrobianos se ha convertido en un problema durante los últimos años. La rápida evolución de la resistencia microbiana en nuestras comunidades y en nuestros hospitales requiere que los médicos estén atentos no sólo a este tema en general, sino también a los detalles específicos con respecto a la frecuencia en que aparecen en sus comunidades. El incremento de la resistencia puede dar por resultado una terapia antibiótica inicial inapropiada, esquemas múltiples de tratamiento, aumento de las reacciones adversas a las drogas, aumento de la estadía en el hospital y aumento en los costos de la salud.

Para que un antibiótico ejerza el efecto antimicrobiano deseado debe primero alcanzar y ligarse al sitio de unión específico en la bacteria. Los microorganismos pueden evitar que esto ocurra de diferentes maneras: produciendo enzimas que inactivan al antibiótico, reduciendo el acceso de la droga al sitio de unión específico, aumentando el eflujo del antibiótico, cambiando el sitio de unión específico y evitando caminos inhibidos.

Las bacterias son capaces de producir distintas enzimas que pueden inactivar a antibióticos tales como los aminoglucósidos, betalactámicos y cloranfenicol. La producción de betalactamasas es uno de los mecanismos más comunes de resistencia bacteriana y su producción puede ser mediada tanto por un plásmido como por un cromosoma. Existen más de 75 betalactamasas mediadas por plásmido y las de mayor relevancia clínica en la actualidad son las betalactamasas de amplio espectro, las cuales son generalmente encontradas en *K.pneumoniae* y, menos frecuentemente, en otras *Enterobacteriaceae*, y confieren resistencia a muchas de las cefalosporinas de amplio espectro tales como ceftriaxona, cefotaxima y ceftazidima y monobactam aztreonam^{28,29}. Existen algunos antibióticos que usualmente son activos contra los patógenos productores de betalactamasas de amplio espectro como los carbapenems (imipenem y meropenem), los inhibidores de betalactámicos-betalactamasas como piperacilina-tazobactam y las fluoroquinolonas^{28,30}.

Las betalactamasas cromosomales son también importantes. Un ejemplo clínicamente relevante es la mutación espontánea que ocurre en el genoma bacteriano de *Enterobacter* Spp en los pacientes tratados con cefalosporinas de tercera generación. Esta mutación resulta en la producción de un patógeno no reprimido que se convierte en un hiperproductor de betalactamasas^{31,13}. Mientras que las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos son activos contra estos microorganismos, los únicos betalactámicos que pueden retener alguna actividad contra las betalactamasas cromosomales son cefepima y los carbapenems.

Los canales de difusión a través de los cuales pasan los antibióticos para alcanzar la membrana externa

bacteriana están formados por proteínas llamadas porinas. Los cambios en estas proteínas pueden prevenir el acceso de los antibióticos al sitio de unión específico. La resistencia de *P. aeruginosa* y *E. aerogenes* a imipenem y de *S. marcescens* y *P. aeruginosa* a las quinolonas^{32, 33, 34} son ejemplos de dicho mecanismo.

Si el antibiótico logra alcanzar el sitio de unión específico sin haber sido inactivado enzimáticamente, la resistencia puede ocurrir todavía debido a un cambio en el sitio de unión específico. Existen tres maneras esenciales de alcanzar esto, pero la más común es un cambio en la enzima blanco. Este mecanismo es importante en la resistencia a los antibióticos betalactámicos y fluoroquinolonas.

Las proteínas de unión a la penicilina (PBP) son enzimas bacterianas comprometidas en la síntesis de los peptidoglicanos necesarios para la formación de la pared celular. También sirven como sitios de unión específica para los antibióticos betalactámicos. Los cambios en estos sitios de unión específica resultan en resistencia no sólo a penicilina sino también a otros betalactámicos, particularmente a ciertas cefalosporinas de segunda y tercera generación. La resistencia neumocócica es un ejemplo excelente de esto, como también lo es la resistencia de *S.aureus* a metilicina (MRSA) y otros betalactámicos^{35, 36}.

La ADN girasa es una enzima necesaria para superenrollamiento del ADN bacteriano y también sirve como sitio de unión específica para las fluoroquinolonas. Las mutaciones en el gen *gyr A* o *gyr B* que son responsables de la producción de ADN girasa pueden derivar en cambios en la enzima resultado en resistencia a fluoroquinolonas^{37, 38}.

Se ha descrito también al bombeo del antibiótico o eflujo activo desde la bacteria como un mecanismo de resistencia, tanto para tetraciclinas como para fluoroquinolonas^{39, 40}.

Los cambios en ciertos precursores de la pared celular y en los sitios de unión a ribosomas han sido implicados en la resistencia de los enterococos a vancomicina y de los cocos Gram positivos a los macrólidos, lincosamidas y, en algunos casos, tetraciclinas.

Diagnóstico

Mientras existen avances significativos en nuestro conocimiento de la etiología y de la patogénesis de la neumonía, desafortunadamente nuestra habilidad para diagnosticar esta entidad clínica y, particularmente, para determinar el patógeno causante, no ha seguido el mismo ritmo. El enfoque del diagnóstico de neumonía puede ser realizado a través de dos caminos diferentes: el primero es clínico, mientras que el segundo comprende métodos

invasivos/cuantitativos. El método clínico es el más comúnmente utilizado tanto para los casos intrahospitalarios como para los adquiridos en la comunidad y comprende la colección de información basada en una historia obtenida cuidadosamente, un examen físico minucioso y pruebas o procedimientos de laboratorio seleccionados, como radiografía de tórax, coloración de Gram y cultivo del esputo. La alternativa invasiva/cuantitativa cuenta con técnicas como broncoscopia fibroscópica (con lavaje broncoalveolar o con cepillo envainado), aspirado por punción transtorácica, y, en algunos casos, biopsia abierta del pulmón seguida de exámenes bacteriológicos en las muestras de tejidos obtenidos. Una discusión detallada del enfoque del diagnóstico está más allá de este artículo. Baste decir, sin embargo, que ciertamente existen limitaciones con ambas alternativas. El problema principal de la alternativa clínica es que es altamente sensible pero no lo suficientemente específica.

Una cantidad de entidades no infecciosas como neoplasma, embolia pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, etc. pueden ser indistinguibles de la neumonía basándose en estos métodos. Los procedimientos invasivos/cuantitativos requieren experiencia por parte del médico y del laboratorio, como también soporte financiero, y pueden producir falsos resultados negativos si el paciente está tomando antibióticos.

Cuando se comparan las distintas alternativas utilizadas en los diferentes estudios clínicos es claro que existen problemas metodológicos significativos. Hay una considerable variación en el tamaño de la muestra, en los criterios de selección, en los estándares de referencia y en el método de evaluación utilizados en los diferentes estudios, haciendo difícil comparar muchas de las técnicas. El factor más importante para tener en cuenta es que el uso de las técnicas invasivas no produzca alteración en la morbi-mortalidad.

Cuestiones polémicas

Existen ciertas cuestiones que son algo polémicas y merecen una breve mención. Estas incluyen:

1. Drenaje de las secreciones subglóticas para prevenir neumonía

Se sabe que las secreciones pueden acumularse sobre el balón en los pacientes con un tubo endotraqueal colocado. Las bacterias que se multiplican en estas secreciones pueden filtrar sorteando el balón e invadir distalmente las vías respiratorias. Dos estudios han observado si el drenaje subglótico prevendría la coloniza-

ción traqueobronquial y la neumonía asociada con la asistencia respiratoria mecánica (VAP)^{41, 42}. Los trabajos de Mahul y Valles respectivamente difieren en que en el primero las secreciones fueron aspiradas manualmente cada hora, mientras que en el estudio de Valles, el drenaje fue continuo. Ninguno de los dos estudios, sin embargo, mostró algún impacto en la colonización traqueobronquial, pero ambos parecen sugerir una reducción en la incidencia de la neumonía asociada con respiradores mediante el drenaje (29,1 a 12,8% y 32,5 a 18,4% respectivamente). Resulta interesante, sin embargo, que no existieron diferencias en la duración de la asistencia respiratoria mecánica, la duración del tiempo de estadía en la unidad de terapia intensiva (UTI) o la mortalidad en los grupos con o sin drenaje. Esto es, sin embargo, una alternativa interesante y ciertamente vale la pena investigarla.

2. El papel de la posición semi-sentado para prevenir la neumonía

El uso de la posición semi-sentado como una forma de prevenir la neumonía asociada con respiradores ha sido sugerida por el CDC⁴³. Existen dos estudios que han encarado este tema, sin embargo, ambos se limitaron a períodos de observación de cinco horas y no examinaron específicamente los efectos de la posición sobre la incidencia de la neumonía^{44, 45}. Esto ciertamente merece estudios adicionales.

3. La importancia de la vía gastro-pulmonar en la patogénesis de la neumonía intrahospitalaria.

Se sabe que las elevaciones en el pH gástrico provocan un incremento en la colonización microbiana del estómago. Se ha asumido por algún tiempo que los patógenos en el estómago pueden alcanzar al pulmón haciendo que la vía gastro-pulmonar sea importante en la patogénesis de la neumonía nosocomial. Desgraciadamente, la mayoría de los estudios sobre los efectos de la profilaxis de la úlcera por estrés en la neumonía se enfocaban más en la colonización gástrica que en ambas: la gástrica y la orofaríngea. En los estudios que han examinado a ambas, la incidencia de neumonía parece correlacionarse mejor con la colonización orofaríngea que con la colonización microbiana gástrica. Parece razonable asumir que el estómago puede actuar como un amplificador pero no como una fuente primaria de los patógenos, particularmente los bacilos Gram negativos, que causan la neumonía. Mientras que la vía gastro-pulmonar todavía se considera importante, la vía orofaríngea es la más importante en la neumonía nosocomial.

Tratamiento

Observando la morbilidad y la mortalidad asociadas con la neumonía intrahospitalaria y las dificultades para diagnosticar el agente etiológico, se desarrollaron guías para el tratamiento de pacientes con neumonía nosocomial en Canadá y, subsecuentemente, por la American Thoracic Society (ATS) en los Estados Unidos^{21, 46}. Ambas guías encararon el manejo empírico inicial de las neumonías nosocomiales y ambas basaron el enfoque en los factores de riesgo y en la gravedad de la enfermedad del paciente. La ATS también incluyó el comienzo temprano (menos de 5 días) versus el comienzo tardío (más de 5 días) de la neumonía severa, como un factor de riesgo para ciertos patógenos. En el documento del ATS los pacientes fueron divididos en tres grupos:

1. Pacientes con neumonía nosocomial leve a moderada, sin factores de riesgo especiales, de aparición en cualquier momento, o pacientes con neumonía intrahospitalaria severa con un comienzo temprano
2. Pacientes con neumonía intrahospitalaria leve a moderada con factores de riesgo, con comienzo en cualquier momento
3. Pacientes con neumonía intrahospitalaria severa con factores de riesgo, comienzo temprano, o pacientes con neumonía intrahospitalaria severa, con comienzo tardío

Varios regímenes de tratamiento son mencionados en los documentos, y apuntan hacia los probables patógenos

en los diferentes grupos y subgrupos. En los últimos años, sin embargo, han ocurrido ciertos acontecimientos que afectaron la terapia de la neumonía nosocomial. Estos incluyen la mayor incidencia de *S.pneumoniae* resistente a la penicilina y a los macrólidos, la mayor incidencia de los bacilos Gram negativos que producen betalactamasas de amplio espectro y la mayor frecuencia de las especies de *Enterobacter* como un patógeno importante. Estos últimos microorganismos llevan el gen cromosomal amp C que puede codificar la producción de enzimas de betalactamasas potentes. La naturaleza polimicrobiana de la neumonía nosocomial también se reconoce como un importante factor, como así también la comprensión de que uno de los factores pronósticos más sensibles de la mortalidad en la neumonía severa es la terapia antibiótica inicial inapropiada.

Al mismo tiempo que estamos enfrentando una resistencia antimicrobiana incrementada, el ambiente del cuidado de la salud está cambiando también. En muchos centros de Norteamérica y Europa occidental, los hospitales se están fusionando, reduciendo o cerrando y, en todos lados, se hace énfasis en la reducción del tiempo de estadía en el hospital.

Tomando en cuenta todas estas cuestiones, parece evidente que las características de la droga ideal para el tratamiento de la neumonía nosocomial son:

1. Agente único con una actividad de amplio espectro contra aerobios (Gram positivos, Gram negativos), anaerobios y patógenos respiratorios atípicos
2. Excelentes propiedades farmacocinéticas

TABLA 2. Actividad *in vitro* de fluoroquinolonas seleccionadas versus patógenos respiratorios nosocomiales

Patógeno	Rango de CIM (mg/ml)			
	Ciprofloxacina	Sparfloxacina	Clinifloxacina	Trovafloxacina
<i>Escherichia coli</i>	≤ 0.01-0.25	0.03-0.1	≤ 0.016-0.3	0.03-0.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	≤ 0.02-1.0	0.06-0.25	≤ 0.02-0.1	0.06-0.12
<i>Serratia marcescens</i>	0.06-12.5	2.0	0.12-0.25	0.5-1
<i>Enterobacter cloacae</i>	≤ 0.03-0.5	0.06-0.12	≤ 0.03-0.1	0.06-0.12
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.008-0.06	0.012-0.12	≤ 0.03	≤ 0.015
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.25-8	2-8	0.5-1.0	1-4
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	0.25-2	0.12-0.25	0.13	0.03-8
<i>Staphylococcus spp</i>	0.25->2	0.12-0.25	0.03-0.12	0.03-0.5
MRSA/CRSA*	≤ 64	> 4	1-2	1-8
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1-8	0.5	0.06-0.12	0.06-0.25
Anaerobios				
<i>Bacteroides fragilis</i>	4-128	1-4.0	0.1-0.5	0.25-2
Atípicos				
<i>Legionella pneumophila</i>	≤ 0.12	≤ 0.061	0.015	0.06

3. Disponibilidad en formulaciones endovenosa y oral
4. Seguro y bien tolerado, con pocos efectos adversos y pocas interacciones con drogas

Las fluoroquinolonas, particularmente algunos de los nuevos agentes como trovafloxacin, parecen poseer muchas de estas características, sino todas. Mientras que drogas como ciprofloxacina y ofloxacina ciertamente representan importantes avances sobre los compuestos originales de la clase de las fluoroquinolonas, también poseen ciertas limitaciones. Su actividad intrínseca contra los cocos Gram positivos es relativamente baja y tienen una actividad relativamente pobre contra los anaerobios.

Trovafloxacin difiere substancialmente de cualquiera de las otras quinolonas por tener un grupo 2,4-difluorfenil en la posición 1 y una cadena lateral de azabiciclohexil en la posición C7⁴⁷. Ha mejorado la actividad *in vitro* contra los cocos Gram positivos, atípicos, y anaerobios y ofrece una buena monoterapia aún en situaciones donde pueden ocurrir infecciones mixtas (aerobios y anaerobios) (Tabla 2). Estas características, más su actividad contra los bacilos Gram negativos, incluyendo aquellos que producen betalactamasas de amplio espectro y betalactamasas cromosomales, y con actividad tanto contra *S.pneumoniae* susceptible a la penicilina como resistente a ella y a los macrólidos, la convierten en una droga ideal para ser considerada en el tratamiento empírico de la neumonía nosocomial. Su disponibilidad tanto en forma endovenosa como oral permite cambiar a la terapia oral cuando sea necesario. Esto no sólo permite un tratamiento con una relación costo-beneficio favorable, sino también la posibilidad del alta hospitalaria más rápida, pudiendo volver el paciente a su casa, incorporarse más rápidamente al trabajo y obtener una mejor calidad de vida.

Bibliografía

1. Craven DE, Steger KA, Barber TW. Preventing nosocomial pneumonia: State of the art and perspectives of the 1990s. *Am J Med* 1991; 3B: 44S-53S
2. Wenzel RP. Hospital-acquired pneumonia: an overview of the current state of the art for prevention and control. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8: 56-60
3. Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V, et al. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 792-6.
4. Leu HS, Kaiser DL, Mori M, et al. Hospital-acquired pneumonia: Attributable mortality and morbidity. *Am J Epidemiol* 1989;129:1258-67
5. Huxley EJ, Viroslav J, Gray WR, Pierce AK. Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. *Am J Med* 1978; 64:564-8.
6. Abraham SN, Beachey EH, Simpson WA, et al. Adherence of *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* to fibronectin-coated and uncoated epithelial cells. *Infect Immun* 1983; 41:1261-8.
7. Woods DE, Straus DC, Johanson WG, Bass JA. Role of fibronectin in the prevention of adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to buccal cells. *J Infect Dis* 1981; 143: 784-90.
8. Higuchi JH, Johanson WG Jr. The relationship between adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to upper respiratory cells *in vitro* and susceptibility in colonization *in vivo*. *J Lab Clin Med* 1980; 95: 698-705.
9. Marrie TJ. Community acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 501-515
10. Barlett JG, O'Keefe P, Talley F, et al. Bacteriology of hospital-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1986; 146: 868-71
11. Kreig NR, Hold JG (eds). Bergey's Manual of Systemic Bacteriology Baltimore: The Williams and Wilkins Co. 1994; 408-516.
12. Jacoby GA, Medeiros AA. More extended spectrum β -lactamas. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1697-1704.
13. Chow JW, Fine MJ, Shalae DM, et al. *Enterobacter* bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115: 585-590
14. Yu VL. *Serratia marcescens*: Historical perspective and clinical review. *N Engl J Med* 1979; 300: 887-93
15. Rello J, Ricart M, Ausina V, Net A, Prats G. Pneumonia due to *Haemophilus influenzae* among mechanically ventilated patients. Incidence, outcome, and risk factors. *Chest* 1992; 102: 1562-65
16. Schlepner CJ, Cobb DK. A study of the etiologies and treatment of nosocomial pneumonia in a community-based teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13: 515-525.
17. CDC NNIS System. National Nosocomial Infections Surveillance Report: May 1996. *Am J Infect Con* 1996; 24: 380-8.
18. Davis AJ, Hawkey PM, Simpson RA, O'Connor KM. Pneumococcal cross-infection in hospital. *Br Med J* 1984; 288: 1195
19. Rammelkamp C, Mortimer E, Wolinsky E. Transmission of streptococcal and staphylococcal infections *Ann In Med* 1964; 60: 753-758
20. Rello J, Quintana E, Ausina C, et al. Risk factors for *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia in critically ill patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1320-4.
21. Campbell GD, Niederrman MS, Broughton DE, et al. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventative strategies. A consensus statement of the American Thoracic Society. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 153: 1711-25.
22. Cross AS, Sadoff JC, Iglewski BH, Sokol PA. Evidence for role of toxin A in the pathogenesis of infection with *Pseudomonas aeruginosa* in humans. *J Infect Dis* 1980; 142: 538-46.
23. Niederman MS. Gram negative colonization of the respiratory tract: pathogenesis and clinical consequences. *Semi Respir Infect* 1990; 5: 173-181.
24. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 877-84.
25. Lorber B. *Bacteroides*, *Prevotella* and *Fusobacterium* species (and other medically important anaerobic gram-negative bacilli). In Mandell GL, Bennett, JE, Dolin R (eds): *Principles and practice of infectious diseases*. 4th

- edit. New York: Churchill Livingstone 1995; pp 2195-2204.
26. Keller DW, Hajjeh R, Demaria A, *et al.* Community outbreak of Legionnaires' disease: an investigation confirming the potential for cooling towers to transmit *Legionella* species. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 257-61.
 27. Blatt SP, Parkinson MD, Pace E, *et al.* Nosocomial Legionnaires' disease: aspiration as a primary mode of disease acquisition. *Am J Med* 1993; 95: 16-22.
 28. Livermore DM. b-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 557-84
 29. Philippon A, Labia R, Jacoby GA. Extended spectrum b-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1131-36
 30. Jacoby GA, Carreras I. Activities of β -lactam antibiotics against *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum b-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 858-62
 31. Sanders CC, Sanders WE. Clinical importance of inducible b-lactamases in Gram negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6: 435-8
 32. Trias J, Nikaido H. Outer membrane protein D2 catalyzes facilitated diffusion of carbapenems and penems through the outer membrane of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 52-7.
 33. Hopkins JM, Towner KJ. Enhanced resistance to cefotaxime and imipenem associated with outer membrane protein alterations in *Enterobacter aerogenes*. *J Antimicrob Chemother* 1990; 225:49-55
 34. Sanders CC, Sanders WE Jr, Goering RV, Werner V. Selection of multiple antibiotic resistance by quinolones, betalactams and aminoglycosides with special reference to cross-resistance between unrelated drug classes. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 26: 797-801.
 35. Austrian R. Confronting drug-resistant pneumococci. *Ann Intern Med* 1994; 121: 807-9.
 36. Jacoby GA, Archer GL. New Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents *N Engl J Med* 1991; 324: 601-12
 37. Nakamura S, Nakamura M, Kojima T, Yoshida H. *gyrA* and *gyrB* mutations in quinolone-resistant strains of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 128-30
 38. Wolfson JS, Hooper DC. The fluoroquinolones: Structures, mechanisms of action resistance and spectra of activity *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 581-6
 39. McMurray L, Petrucci RE, Levy SB. Active efflux of tetracycline encoded by four genetically different tetracycline resistance determinants in *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 71: 3874-7
 40. Cohen SP, Hooper DC, Wolfson JS, *et al.* Endogenous active efflux of norfloxacin in susceptible *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1187-90
 41. Mahul P, Auboyer C, Jospe R, *et al.* Prevention of nosocomial pneumonia in intubated patients: Respective role of mechanical subglottic secretions drainage and stress ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med* 1992; 18: 20-5.
 42. Valles J, Artigas A, Rello J, *et al.* Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995; 122: 179-196
 43. US Centers for Disease Control: Guidelines for preventions of nosocomial pneumonia. *Respiratory Care*. 1994; 39: 1191-236.
 44. Torres A, Serra-Batllés J, Ros E, *et al.* Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: The effect of body position. *Ann Intern Med* 1992; 116S: 40-42
 45. Orozco-Levi M, Torres A, Ferrer M, Pi, *et al.* Semirecumbent position protects from pulmonary aspiration but not completely from gastroesophageal reflux in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1387-90.
 46. Mandell LA, Marrie TJ, Niederman MS and the Canadian Hospital Acquired Pneumonia Consensus Conference Group. Initial antimicrobial treatment of hospital acquired pneumonia in adults: a conference report. *Can J Infect Dis* 1993; 4: 317-21.
 47. Gootz TD, Brighty KE. Fluoroquinolone antibacterials: SAR, mechanism of action, resistance and clinical aspects. *Med Res Rev* 1996; 16:433-86.