

en el tratamiento de estos cuadros. Es evidente que no suponen la única alternativa terapéutica, pero sí una alternativa perfectamente válida en términos de eficacia clínica y microbiológica.

Otra cuestión es el potencial peligro que el uso de FQ en general, y el de LFX en particular, en el tratamiento de la EPOC, puedan suponer respecto al desarrollo y selección de resistencias.

En relación con las FQ, en su conjunto, está claro, como afirman los autores<sup>1</sup>, que un mayor uso de FQ implica, al menos desde el punto de vista teórico, un riesgo de aumento y difusión de la resistencia. Sin embargo, este riesgo no tiene por qué ser mayor que el que pueda darse respecto a cualquier otro grupo de antimicrobianos, y no por ello se cuestiona el uso de penicilinas o macrólidos en estos pacientes.

Respecto a LFX, los autores afirman, basados en diversos artículos recientes, que podría suponer un peligro mayor que otras FQ en relación con el incremento de resistencias. El trabajo recientemente publicado por Ho et al<sup>2</sup> al que se refieren los autores identifica en efecto a la presencia de EPOC, aunque también a otros factores (origen nosocomial del microorganismo, estancia en residencias asistidas, exposición previa a FQ), como asociados con la colonización o infección por neumococos resistentes a LFX. Sin embargo, en modo alguno puede tomarse este estudio como prueba de la inferioridad del LFX respecto a otras FQ. El mencionado estudio toma el LFX como referencia de FQ de uso respiratorio, y estudia de forma específica la presencia de neumococos resistentes a LFX. No estudia, sin embargo, la actividad de otras FQ de uso respiratorio (moxifloxacino [MFX], gatifloxacino [GFX]), de modo que los valores de resistencia a estas otras FQ tanto podrían ser menores como semejantes o incluso mayores a los de LFX. Por otra parte, se trata de un estudio realizado en Hong Kong, enclave cuyas características epidemiológicas respecto a la resistencia a fluoroquinolonas en neumococo son singulares, por lo que resulta arriesgado extrapolarlas a otras áreas<sup>3</sup>.

Los autores hacen también referencia al trabajo de Blondeau et al<sup>4</sup>, del que deducen que LFX "requiere una menor complejidad de mutaciones para inducir la emergencia de neumococos resistentes". Se trata de un extremo muy difícil de afirmar, ya que en el neumococo la heterogeneidad de la relación mutaciones en topoisomerasas/CIM de FQ es muy grande, mucho mayor de lo que se observa habitualmente en otros microorganismos como *Escherichia coli* o *Staphylococcus aureus*. Esto supone que diferentes cepas de neumococos con las mismas mutaciones en las topoisomerasas pueden evidenciar CIM muy diferentes a la misma FQ, probablemente por la implicación de otros factores de resistencia aún no bien conocidos. A ello hay que añadir que las nuevas FQ tienen en neumococo dianas principales distintas (LFX actúa principalmente sobre la topoisomerasa IV, mientras MFX actúa preferentemente en la topoisomerasa II), de modo que las mutaciones en *gyrA* (el gen que codifica la subunidad A de la girasa) afectan más a MFX, mientras que las mutaciones en *parC* (el gen que codifica la subunidad A de la topoisomerasa IV) afecta más a LFX. Todo ello implica



### Respuesta de los autores

**Sr. Director:** Los comentarios de Roig et al sobre el uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>1</sup> plantean dudas en relación con dos cuestiones: la pertinencia del uso de fluoroquinolonas (FQ) en pacientes del denominado grupo I de EPOC, y la idoneidad de la indicación de levofloxacino (LFX) en el tratamiento de las exacerbaciones de la bronquitis crónica.

En el primer caso, no es sorprendente el que la recomendación de un grupo de antimicrobianos suponga controversia, en una enfermedad en la que la propia utilización de antimicrobianos ha sido objeto de discusión durante años. No obstante, las evidencias respecto a actividad *in vitro* frente a los patógenos habituales en la EPOC, penetración en tejidos y secreciones respiratorias, dosificación, administración y efectos secundarios, junto con los datos de estudios clínicos, dejan pocas dudas respecto a la eficacia de las FQ

que la relación *resistencia/complejidad de mutaciones* es un argumento difícil de manejar. De hecho, en el propio artículo de Blondeau et al<sup>4</sup> citado por los autores, cepas con un perfil de mutaciones aparentemente idéntico (lisina 137 a asparragina en ParC, GyrA silvestre), presentan CIM que oscilan de 0,5 a 8 mg/l para MFX, y en un intervalo similar o incluso más amplio para LFX, y tanto en LFX como en MFX, GFX u otras fluoroquinolonas aparecen cepas resistentes con tres, dos e incluso una sola mutación en las regiones determinantes de resistencia a FQ (QRDR).

Además, el estudio mencionado analiza la denominada concentración que previene la selección de mutantes (CPM), es decir, aquella concentración de FQ por encima de la cual es altamente improbable que aparezcan mutantes resistentes, y la relaciona con la CIM<sub>90</sub> correspondiente de cada una de las ellas. LFX, MFX y GFX presentan, en este estudio, la misma relación CPM/CIM, de 8, mientras otras FQ, como trovafloxacin (TFX) y grepafloxacin (GPFX) presentan valores de 16 (tabla II del trabajo original). Por tanto, este estudio no apoya la afirmación de la mayor facilidad de LFX para seleccionar resistencias, ya que la concentración de fármaco necesaria para prevenir la aparición de mutaciones es ocho veces la CIM<sub>90</sub>, exactamente igual que en el caso de MFX y GFX, y más favorable que GPFX y TFX.

Algunos estudios recientes publicados por Davies et al<sup>5</sup> y Klepser et al<sup>6</sup> indican, además, que pueden existir diferencias en la frecuencia de selección de las mutantes resistentes. En los dos trabajos se realizaron subcultivos seriados de varias cepas de neumococo en presencia de concentraciones subinhibitorias de diferentes FQ, hasta seleccionar una mutante resistente. LFX demostró ser superior al resto de fluorquinolonas (ciprofloxacino [CFX], GPFX, esparfloxacino [EFX] y TFX en un estudio, y CFX, GPFX, MFX y TFX en el otro). Para seleccionar una mutante resistente, con LFX se necesitó un número de subcultivos significativamente mayor que con otras FQ, a pesar de que éstas presentaban una CIM menor. De acuerdo con estos datos, la recomendación de empleo de LFX no entra en "clara contradicción con parte de la evidencia científica más reciente" como aseguran Roig et al.

Asimismo, hacen también referencia a un artículo de Urban et al<sup>7</sup>, en que se aíslan neumococos resistentes a FQ de 2 pacientes con neumonía tratados con LFX, y en el que se

muestra que estos neumococos eran resistentes a LFX pero sensibles a gemifloxacino (GMFX) y MFX. Esta circunstancia es en efecto posible, y puede observarse ocasionalmente en neumococos resistentes a FQ aislados en clínica. Sin embargo, hay un factor probablemente determinante para esto: puesto que durante los últimos años LFX ha sido prácticamente la única FQ ampliamente usada en infección respiratoria, la presión selectiva ha sido ejercida casi en exclusiva por este fármaco, de modo que se han seleccionado cepas resistentes a LFX. Estas cepas habitualmente son resistentes también a otras FQ, pero dada la heterogeneidad de la resistencia a FQ en neumococo, puede darse la circunstancia de que se seleccionen cepas que, por los mecanismos implicados, sean sensibles a otras FQ. Sin embargo, en el mismo artículo se demuestra que estas cepas son también capaces de desarrollar resistencia a otras FQ (GMFX, MFX), de modo que, de haber sido ejercida la presión selectiva por otro fármaco, es posible que el camino evolutivo de las cepas hubiese sido distinto. A este respecto, es interesante señalar que un artículo reciente<sup>8</sup> demuestra cómo, mediante selección con MFX, se pueden obtener cepas de neumococo con un aumento de resistencia mayor frente a moléculas estructuralmente nuevas (GPFX, EFX, MFX) que a moléculas más antiguas.

De todos modos, no hay que perder de vista que todos estos hallazgos se mueven fundamentalmente, por ahora, en el plano teórico y de investigación, y que la experiencia clínica disponible en el momento actual<sup>8</sup>, incluidas revisiones sobre la evolución de la sensibilidad de las cepas de neumococo en los EE.UU. y Canadá<sup>9,10</sup> publicadas en el año en curso, demuestran que la tasa de resistencia de neumococo a las dos FQ de uso respiratorio actualmente disponibles en España (LFX y MFX) se mantiene por debajo del 1%.

#### J.A. García-Rodríguez y Grupo de Consenso de Tratamiento Antimicrobiano de la Bronquitis Crónica

1. Álvarez F, Bouza E, García-Rodríguez JA, Mayer M, Mensa J, Monsó E, et al. Uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol 2002; 38:81-9.

2. Ho PL, Tse WS, Tsang KWT, Kwok TK, Ng TK, Cheng VCC, et al. Risk factors for acquisition of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a case-control study. Clin Infect Dis 2001;32:701-7.
3. Ho PL, Yung RWH, Tsang DNC, Que TL, Ho M, Seto WH, et al. Increasing resistance of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones: results of a Hong Kong multicentre study in 2000. J Antimicrob Chemother 2001;48:659-65.
4. Blondeau JM, Zhao X, Hansen G, Drlica K. Mutant prevention concentrations of fluoroquinolones for clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2001;48:659-65.
5. Davies T, Pankuch G, Dewasse B, Jacobs M, Appelbaum P. *In vitro* development of resistance to five quinolones and amoxicillin-clavulanate in *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1177-82.
6. Klepser M, Emst E, Petzold R, Rhomberg P, Doern G. Comparative bactericidal activities of ciprofloxacin, clinafloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin and trovafloxacin against *Streptococcus pneumoniae* in a dynamic *in vitro* model. Antimicrob Agents Chemother 2001;45: 673-8.
7. Urban C, Rahman N, Zhao X, Mariano N, Segal-Maurer S, Drlica K, et al. Fluoroquinolone resistant *Streptococcus pneumoniae* associated with levofloxacin therapy. J Infect Dis 2001;184:794-8.
8. Thornsberry C, Sahn D, Kelly L, Critchley L, Jones M, Evangelista A, et al. Regional trends in antimicrobial resistance among Clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States: Results from the TRUST surveillance program, 1999- 2000. Clin Infect Dis 2002;34(Suppl 1):S4-16.
9. Brueggeman A, Coffman S, Rhomberg P, Huynh H, Almer L, Nilius A, et al. Fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* in United States since 1994-1995. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:680-8.
10. Low D, Azavedo J, Weiss K, Mazulli T, Kuhn M, Church D, et al. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Canada during 2000. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:1295-301.