

Viejos y nuevos antibióticos en neumología

F. Rodríguez de Castro y J. Solé Violán

Servicios de Neumología y Medicina Intensiva. Unidad de Investigación.
Hospital Universitario Nuestra Señora del Pino. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

Las infecciones respiratorias constituyen la principal demanda de asistencia médica en atención primaria¹, son la segunda causa más frecuente de infección nosocomial y son las que acarrearán una mayor mortalidad en el ambiente hospitalario². No es extraño, pues, que en la pasada década se comunicara el descubrimiento de una media de 50 nuevos antimicrobianos por año potencialmente útiles³. Si consideramos que el proceso de desarrollo de un nuevo antibiótico puede durar más de 8 años y que su coste puede superar los 100 millones de dólares⁴, también son comprensibles las agresivas estrategias de mercado a las que los médicos nos vemos sometidos por parte de la industria farmacéutica una vez comercializado el producto. Sin embargo, cada vez es más difícil demostrar la superioridad de los nuevos antibióticos con respecto a los ya existentes y, de hecho, son muy pocos los ensayos clínicos que tienen un diseño adecuado^{5,6}. Esto supone un sesgo importante y condiciona, en general, una valoración excesivamente optimista de los fármacos estudiados, olvidando que la verdadera eficacia y el perfil tóxico de un medicamento no puede establecerse rigurosamente hasta varios años después de su uso continuado en situaciones clínicas diversas⁷.

El elemento clave para la elección del antimicrobiano idóneo es la identificación del germen responsable de la infección respiratoria y la determinación de su susceptibilidad a distintos antibióticos. Sin embargo, algo aparentemente tan sencillo resulta extraordinariamente complejo en la práctica. En el área extrahospitalaria—donde se realiza más del 90% del consumo total de antibióticos en nuestro país— el apoyo del laboratorio de microbiología suele ser escaso. Pero, además, en más de la mitad de los casos no es habitual encontrar un germen responsable de la infección respiratoria aunque se realicen numerosas pruebas diagnósticas⁸. En los hospitales la situación no es mucho mejor⁹ y a menudo el neumólogo debe realizar, al menos inicialmente, un tratamiento antibiótico empírico. Cuando, a pesar de las dificultades, se consigue un diagnóstico etiológico, el régimen antimicrobiano se debe seleccionar o modificar

de acuerdo a la susceptibilidad antibiótica de los patógenos involucrados, recordando, no obstante, que la respuesta *in vitro* puede ser muy diferente de la obtenida *in vivo*.

Uno de los aspectos fundamentales que condicionan la elección de un antimicrobiano es, precisamente, la peculiar susceptibilidad antibiótica de alguno de los principales microorganismos implicados en la infección respiratoria, especialmente *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Actualmente, en España, la resistencia global a penicilina en aislados de neumococos oscila entre el 30 y el 60%, encontrándose un 11% de resistencia de alto nivel¹⁰. Respecto a los macrólidos, alrededor de un 15% de los neumococos son resistentes *in vitro* a la eritromicina y la mayoría lo son también a la penicilina y al resto de los macrólidos^{11,12}. Esto no quiere decir que los pacientes con sospecha de neumonía neumocócica en nuestro país no puedan ser manejados con estos fármacos. La decisión de tratar las infecciones producidas por neumococos resistentes con antibióticos betalactámicos o macrólidos dependerá del nivel de resistencia, de la situación del paciente, de la dosis de antibiótico, de la vía de administración y de la localización de la infección¹³. En los casos de infecciones graves por *S. pneumoniae* con alto nivel de resistencia (CMI-penicilina $\geq 2 \mu\text{g/ml}$) el tratamiento de elección es la cefotaxima o ceftriaxona, aunque en los últimos años se han descrito fracasos terapéuticos con estos fármacos¹⁴. Un tercio de las cepas de *H. influenzae* de nuestro país son productoras de betalactamasas¹⁵. La combinación de antibióticos betalactámicos con un inhibidor de las betalactamasas (sulbactam, ácido clavulánico o tazobactam) teóricamente proporcionaría protección frente a algunas de estas enzimas¹⁶ y ampliaría el espectro del fármaco original. De esta forma, la combinación amoxicilina-clavulánico cubre el más amplio espectro de todos los antibióticos orales existentes en la actualidad. Sin embargo, hay que recordar que estas combinaciones no ofrecen ninguna ventaja frente a organismos que ya son sensibles al betalactámico original; que están apareciendo resistencias entre gérmenes gramnegativos hiperproductores de betalactamasas que superan la capacidad de los inhibidores para inactivarlas, y, por último, que los microorganismos que son resistentes por mecanismos distintos a la producción de betalactamasas seguirán siendo resistentes¹⁷. Efectivamente, la alteración estructural de las proteínas fijadoras de penicilina es otro mecanismo de resistencia (intrínseca, cromosómica o no enzimática) que no resuelven los inhibidores de las beta-

Correspondencia: Dr. F. Rodríguez de Castro.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario Nuestra Señora del Pino.
Ángel Guimerá, 93.
35005 Las Palmas de Gran Canaria.

Recibido: 16-9-96; aceptado para su publicación: 19-11-96.

Arch Bronconeumol 1997; 33: 109-112.

lactamasas. En España este mecanismo de resistencia se ha ido incrementando progresivamente, alcanzando hasta el 8,3%¹⁸. Se ha comprobado que, manteniendo la misma dosis de ácido clavulánico e incrementando la cantidad de amoxicilina, mejora la eficacia frente a las cepas de *H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis* con resistencia cromosómica, sin que el descenso relativo en la concentración de ácido clavulánico afecte a las cepas productoras de betalactamasas, lo que justifica la nueva formulación de este producto (875 mg). Las nuevas cefalosporinas orales de tercera generación (cefixima y cefpodoxima proxetil) tienen una pobre o moderada actividad frente a grampositivos y son inactivas frente a *Pseudomonas sp.* y numerosas cepas de *Enterobacter*, *Serratia* y *Acinetobacter*, y no se ha podido demostrar clínicamente ninguna ventaja en infecciones respiratorias en relación con antibióticos más convencionales¹⁹. A pesar de algunas recomendaciones recientes²⁰, el cotrimoxazol tiene un papel prácticamente nulo en el tratamiento empírico de las infecciones respiratorias bacterianas debido a su elevado nivel de resistencias frente a los neumococos y *H. influenzae*¹¹. La alta incidencia de efectos secundarios gastrointestinales y la pobre actividad de la eritromicina frente a *H. influenzae* ha conducido a la aparición de nuevos macrólidos como la claritromicina y azálidos como la azitromicina. Pero, salvo por su mejor tolerancia oral, probablemente estos fármacos no ofrezcan una ventaja sustancial con respecto a la eritromicina, puesto que la relevancia clínica de su mejor actividad in vitro frente a *H. influenzae* sigue siendo un aspecto controvertido²¹. En la actualidad, se desaconseja el empleo de las quinolonas fluoradas (ciprofloxacino y ofloxacino, fundamentalmente) en el tratamiento de las neumonías de la comunidad, debido a la tasa de resistencias de neumococo en nuestro país —que oscila en torno al 20%—, a las CMI relativamente elevadas que presentan los neumococos considerados sensibles, los fracasos terapéuticos descritos y a los resultados de la experimentación animal^{22,23}. Además, también pueden surgir algunos problemas en su uso intrahospitalario cuando se emplean de forma frecuente o inapropiada, como la aparición de resistencias cruzadas entre organismos, o la aparición de superinfecciones por grampositivos cuando se utiliza como monoterapia²⁴. Por otra parte, la combinación in vitro de fluorquinolonas con betalactámicos o aminoglucósidos muestra habitualmente indiferencia y los efectos aditivos o sinérgicos son imprevisibles. Por todo ello, las fluorquinolonas no suelen ser fármacos de primera línea en enfermos hospitalizados²⁵. En los regímenes terapéuticos iniciales de las neumonías nosocomiales es preciso incluir antibióticos activos frente a bacilos gramnegativos, en especial *Pseudomonas aeruginosa*, y cocos grampositivos, sobre todo *Staphylococcus aureus*. Ceftazidima y cefoperazona son las únicas cefalosporinas de tercera generación activas frente a *P. aeruginosa*, y son los antibióticos preferidos en muchas situaciones por su demostrada eficacia clínica, fácil manejo y pocos efectos secundarios. Las nuevas cefalosporinas de cuarta generación, además de una buena actividad frente a grampositivos comparable a la cefotaxima, presentan una cobertura frente a

gramnegativos igual o superior a la ceftazidima sin presentar resistencia cruzada con ésta, y son más resistentes a la hidrólisis por las betalactamasas de clase I²⁶. La utilidad de las penicilinas antiseudomonas como monoterapia es limitada, aunque las ureidopenicilinas presentan una mejor actividad frente a enterococos y mayor sinergismo con aminoglucósidos que las cefalosporinas. Aztreonam es activo frente a muchas cepas de gramnegativos resistentes implicados en las neumonías nosocomiales, pero es ineficaz frente a grampositivos y anaerobios, por lo que en terapia empírica o en infecciones polimicrobianas siempre debe combinarse con otros antibióticos. Debido a la ausencia de oto y nefrotoxicidad, es una buena alternativa a los aminoglucósidos. Los carbapenem son los antibióticos de más amplio espectro en la actualidad y están indicados, fundamentalmente, en la monoterapia de infecciones graves. Las excepciones más significativas de su espectro son algunas cepas de *Staphylococcus aureus* meticilín-resistentes y de neumococos resistentes a penicilina, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Enterococcus faecium*. Además, empiezan a surgir aislados de *Pseudomonas* resistentes por su empleo abusivo²⁷. Respecto a *S. aureus* meticilín-resistente —responsable del 15% de las neumonías nosocomiales—, la vancomicina o la teicoplanina muestran una excelente actividad. Sin embargo, en la actualidad, no se recomienda el uso empírico de estos fármacos ni su adición a pautas terapéuticas para ampliar la cobertura sobre grampositivos.

Para establecer la eficacia de un antibiótico no sólo es necesario que éste tenga una cierta actividad microbiológica frente al patógeno que se quiere tratar, sino que es necesario también que el antibiótico alcance el lugar de la infección a la concentración adecuada y permanezca allí el tiempo necesario para impedir que la bacteria lleve a cabo sus funciones vitales. Las características farmacodinámicas de un antibiótico permiten el diseño de pautas terapéuticas más adecuadas. Así, aprovechando la capacidad bactericida dependiente de la concentración pico, su efecto postantibiótico prolongado y su toxicidad dependiente del tiempo, se está estimulando en los últimos años el empleo de los aminoglucósidos en dosis única diaria²⁸. A pesar de tener unas características farmacodinámicas semejantes, las fluorquinolonas no permiten esta posología debido a que las concentraciones alcanzadas tendrían una toxicidad inaceptable. Por el contrario, los betalactámicos y la vancomicina no modifican la cantidad de gérmenes destruidos o inhibidos de forma significativa por conseguir concentraciones más elevadas del antibiótico, sino en función del tiempo que la concentración del fármaco permanece por encima de la CMI del germen. Además, estos antimicrobianos tienen un efecto postantibiótico muy corto o nulo, a excepción de los carbapenem²⁹. En estos casos, la optimización de la terapia con betalactámicos se consigue mediante la administración simultánea de fármacos que interfieran en la eliminación del antibiótico, con infusiones continuas del antimicrobiano, eligiendo antibióticos con espectro equivalente y mayor vida media, o con dosificaciones mayores o más frecuentes.

Otro de los aspectos a considerar en la elección de un antibiótico es el coste total de su administración. Actualmente se admite que el precio del fármaco es un mal indicador del gasto final que supone la aplicación de ese tratamiento. Existe un coste indirecto u oculto que hay que considerar y que comienza por un error en su indicación, la forma de administración, la necesidad de monitorización, la probabilidad de efectos adversos, duración del tratamiento y frecuencia de administración. Todo ello supone que el cálculo del coste de la antibioterapia sea un proceso complejo que despierta un creciente interés³⁰.

La actividad antimicrobiana de los diferentes antibióticos, sus características farmacodinámicas, su tolerancia y su coste real deberán, por tanto, presidir el uso racional de los antibióticos en la infección respiratoria. Muchos de los nuevos antibióticos ofrecen un amplio espectro de actividad, excelente biodisponibilidad y un perfil tóxico adecuado. Sin embargo, no hay que olvidar que también suelen ser más caros, generan nuevos patrones de resistencia y dan al clínico una falsa sensación de seguridad al utilizar antimicrobianos que cubren la mayor parte de los agentes infecciosos. En este sentido, "nuevo" no significa necesariamente "mejor" y, como regla general, podemos decir que mientras no se demuestre una clara superioridad es preferible el uso de las moléculas clásicas. A pesar de todo, no existe lo que pudiéramos denominar "el mejor tratamiento" de aplicación universal, y siempre hay suficiente margen para la opinión personal. De hecho, los gérmenes y sus patrones de resistencia antibiótica pueden ser diferentes entre distintos países, regiones e, incluso, hospitales. Esto requiere que el médico esté al tanto de los datos relativos a la prevalencia y sensibilidad de los agentes etiológicos más frecuentes en su medio, y a la aparición de nuevos microorganismos, casi siempre relacionados con situaciones de inmunodepresión.

El empleo de antimicrobianos en neumología en los próximos años vendrá, sin duda, condicionado por la aparición de gérmenes multirresistentes, bien gramnegativos, como *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *Burkholderia cepacia* o *Acinetobacter* sp., como grampositivos tales como *Staphylococcus* sp., *Enterococcus faecalis* y *S. pneumoniae*, a los que nos ha conducido la presión producida por la utilización abusiva del "mejor" antibiótico. En estas situaciones el uso empírico de las viejas cefalosporinas irá disminuyendo, y progresivamente adquirirán más importancia los carbapenem, las combinaciones con inhibidores de las betalactamasas (tazobactam especialmente) y las nuevas cefalosporinas de cuarta generación (cefepima y cefpiroma). En fase muy avanzada de su desarrollo se encuentra el RP 59500 (quinupristin/dalfopristin) que es la primera estreptogramina inyectable y presenta una muy interesante actividad in vitro frente a *S. pneumoniae* resistente a penicilina y macrólidos, *S. aureus* metilicilín-resistente y *Staphylococcus* coagulasa-negativos. También es probable el desarrollo en los próximos años de nuevos azálidos o macrólidos con propiedades semejantes a las de la azitromicina, tetraciclinas de espectro ampliado (gliciliclinas), nuevas quinolonas con mejor actividad frente a los

gérmenes responsables de las infecciones respiratorias extrahospitalarias y mejores características farmacocinéticas (como sparfloxacino), combinaciones de quinolonas y betalactámicos, moduladores de la respuesta inmune y otros productos³¹.

En los últimos años parece observarse, al menos en los hospitales, un mayor y peor uso de los antimicrobianos³². Es preciso el establecimiento de formularios específicos y dinámicos en los centros hospitalarios, elaborados con datos microbiológicos y patrones de sensibilidad locales, interpretación crítica de la bibliografía y criterios farmacoeconómicos^{33,34}. Además, una formación continuada eficaz y una estrecha colaboración entre la Administración y las sociedades científicas implicadas en el consumo de antimicrobianos permitirá la adopción de las medidas necesarias conducentes a un uso adecuado de la terapia antibiótica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baquero Mochales F. ENIR. Estudio Nacional de la Infección Respiratoria. Estudio descriptivo. Madrid: Gabinete de Estudios Sociológicos, 1990.
2. Craven DE, Steger KA, Barber TW. Preventing nosocomial pneumonia: state of the art and perspectives for the 1990's. Am J Med 1991; 91 (Supl 3B): 44-53.
3. Nisbet LJ, Westley JW. Developments in microbial products screening. Annu Rep Med Chem 1986; 21: 149-157.
4. The Economist. Molecules and markets: a survey of pharmaceuticals. The Economist 1987; 303: 3-14.
5. Hillman AL, Eisenberg JM, Pauly MV, Bloom BS, Glick H, Kinorian B et al. Avoiding bias in the conduct and reporting of cost-effectiveness research sponsored by pharmaceutical companies. N Engl J Med 1991; 324: 1.362-1.365.
6. Chow AW, Hall CB, Klein JO, Kammer RB, Meyer RD, Remington JS. Evaluation of new antiinfective drugs for the treatment of respiratory tract infections. Clin Infect Dis 1992; 15 (Supl): 62-88.
7. Kessler DA, Pines WL. The federal regulation of prescription drug advertising and promotion. JAMA 1991; 264: 2.409-2.415.
8. Fang GD, Fine M, Orloff J, Arisumi D, Yu VL, Kapour W et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implication for therapy: a prospective multicenter study of 359 cases. Medicine (Baltimore) 1990; 69: 307-316.
9. Craven DE, Steger KA. Epidemiology of nosocomial pneumonia. New perspectives on an old disease. Chest 1995; 108 (Supl) 1-16.
10. Alonso R, Fernández-Araguiz A, Colom K and the Spanish Group for the Study of Ofloxacin Resistance. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*. Sevilla: 6th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 1993.
11. Bouza E. Infección neumocócica. Patrones de susceptibilidad antibiótica en España. Enferm Infecc Microbiol Clin 1993; 11 (Supl 1): 15-22.
12. García Arenzana JM, Montes M, Gómez N, Pérez Trallero E. Resistencia a eritromicina en *Streptococcus pneumoniae*. Enferm Infecc Microbiol Clin 1991; 9: 613-618.
13. Sánchez C, Armengol R, Lite J, Mir I, Garau J. Penicillin-resistant pneumococci and community-acquired pneumococcal pneumonia. Lancet 1992; 339: 988.
14. Figueiredo AMS, Connor JD, Severin A, Vitoria M, Pato V, Tomasz A. A pneumococcal clinical isolate with high-level resistance to cefotaxime and ceftriaxone. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 886-889.
15. Barry AL, Jorgensen JH, Hardy DJ, Allen SD, Baker CN. *Haemophilus influenzae* ATCC 49766, an alternative quality control strain for monitoring broth microdilution susceptibility tests with selected (beta)-lactams. J Clin Microbiol 1992; 30: 2.033-2.037.

16. Itokazu GS, Danziger L. Ampicillin-sulbactam and ticarcillin-clavulanic acid: a comparison of their in vitro activity and review of their clinical efficacy. *Pharmacotherapy* 1991; 11: 382-414.
17. Joshi N, Milfred D. The use and misuse of new antibiotics. A perspective. *Arch Intern Med* 1995; 155: 569-577.
18. Picazo JJ, Rodríguez Avial C. *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* frente a los antimicrobianos de administración oral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1993; 11 (Supl 1): 10-14.
19. Geddes AM. Cefpodoxime proxetil in the treatment of lower respiratory tract infections. *Drugs* 1991; 42 (Supl 3): 34-40.
20. Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1.618-1.624.
21. Pérez Trallero E. Infecciones bacterianas respiratorias adquiridas en la comunidad: estrategias terapéuticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1993; 11 (Supl 1): 51-62.
22. Gordon JJ, Kauffman CA. Superinfections with *Streptococcus pneumoniae* during therapy with ciprofloxacin. *Am J Med* 1990; 89: 383-384.
23. Sullivan MC, Cooper BW, Nightingale CH, Quintiliani R, Lawlor MT. Evaluation of the efficacy of ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* by using a mouse protection model. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 234-239.
24. Blumber HA, Rimland D, Carroll DJ, Terry P, Wachsmuth IK. Rapid development of ciprofloxacin resistance in methicillin-susceptible and -resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 1991; 163: 1.279-1.285.
25. Maddix D, Warner L. Do we need an intravenous fluorquinolone? *West J Med* 1992; 157: 55-59.
26. Cunha BA, Gill MV. Cefepime. *Med Clin North Am* 1995; 79: 721-732.
27. Gaynes RP, Culver DH. Resistance to imipenem among selected gram-negative bacilli in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13: 10-14.
28. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 650-655.
29. Craig W. Pharmacodynamics of antimicrobial agents as a basis for determining dosage regimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 6-8.
30. Kerr JR, Barr JG, Smyth ETM. Computerised calculation of the true costs on antibiotic therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 622-625.
31. Norrby SR. Future trends in antibiotic therapy. *Scand J Infect Dis* 1992; (Supl 83): 41-45.
32. Carton JA, Maradona JA, Pérez del Molino G, Asensi V. Tendencias registradas en el empleo de antimicrobianos en un hospital español entre 1986 y 1991. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 761-765.
33. Medoff G. Antimicrobial use in otolaryngeal infections: general considerations. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101: 5-8.
34. Crowe HM, Quintiliani R. Antibiotic formulary selection. *Med Clin North Am* 1995; 79: 463-476.