

¿Seguiremos teniendo antibióticos mañana?

Salvador Bello Dronda y Manuel Vilá Justríb

^aServicio de Neumología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

^bServicio de Neumología. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida. España.

Desde el descubrimiento de los antibióticos se tenía la creencia generalizada de que eran capaces de curar casi la totalidad de las infecciones bacterianas. Desde entonces, la aparición y el incremento de resistencias a los antimicrobianos y la constatación de la emergencia de microorganismos multiresistentes han generado entre los médicos una preocupación creciente, que empieza a trascender a la sociedad. La escasa perspectiva de desarrollo de nuevos fármacos antibióticos a corto-medio plazo es poco conocida y agrava el problema. El aprovechamiento de los antibióticos disponibles, mediante el conocimiento en profundidad de su actividad in vivo, así como la emergencia de nuevas formas de administración como la inhalada, puede ayudar a paliar el problema.

Palabras clave: Antibióticos. Infección respiratoria. Resistencias.

Introducción

Desde el descubrimiento de los antibióticos en los años treinta y hasta los años ochenta era generalizada la creencia de que dichos fármacos eran capaces de curar casi la totalidad de las infecciones bacterianas. Desde entonces, la aparición y el incremento de resistencias a los antimicrobianos y la constatación de la emergencia de microorganismos multiresistentes están generando entre los médicos una preocupación creciente, que empieza a trascender a la sociedad. Si a ello añadimos una pobre perspectiva, poco conocida incluso entre los médicos, en cuanto al desarrollo de nuevos fármacos antibióticos a corto-medio plazo, empezaremos a situarnos en la verdadera magnitud del problema.

Los microorganismos siguen generando resistencias

Algunos ejemplos pueden servir. A principios de los años noventa había en los hospitales en torno a un 5% de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA), por lo que el tratamiento de las infeccio-

Will We Still Have Antibiotics Tomorrow?

Since the discovery of antibiotics, it has been generally believed that these antimicrobials are capable of curing almost all bacterial infections.

More recently, the appearance of increasing resistance to antibiotics and the emergence of multiresistant microorganisms have given rise to growing concern among physicians, and that concern has now started to filter through to society in general. The problem is further aggravated by a situation that not many people are currently aware of, that is, the limited prospects for future development of new antibiotics in the short to medium term. Appropriate use of available antibiotics based on a thorough understanding of their in vivo activity and the emergence of new forms of administration, such as inhalers, may help to alleviate the problem.

Key words: Antibiotics. Respiratory infection. Resistance.

nes estafilocócicas podía acometerse con éxito con meticilina o sus derivados, o con cefalosporinas de primera y segunda generación. En el momento actual, en los hospitales de EE.UU. el 50-60% de las cepas de *S. aureus* que colonizan o infectan a los pacientes son resistentes a meticilina y, en consecuencia, también a oxacilina, cloxacilina, amoxicilina-ácido clavulánico y fluoroquinolonas¹. Por si fuera poco, se han objetivado ya algunos casos de infecciones resistentes a vancomicina, fármaco de elección para el MRSA². En España, aunque hay variaciones importantes entre regiones, se ha observado en los últimos 11 años un incremento de los aislamientos nosocomiales (del 22 al 41%) y de la comunidad (del 7 al 28%) de MRSA³. Aunque es un problema de primera magnitud en los hospitales, en los últimos años ya se han descrito infecciones respiratorias y cutáneas graves en la comunidad por este germen en jóvenes previamente sanos y sin contacto con hospitales ni con instituciones cerradas⁴, hecho que ha alarmado a los epidemiólogos⁵.

Las infecciones por bacterias gramnegativas productoras de betalactamasas de espectro extendido, en especial *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, resistentes a cefalosporinas y a otros betalactámicos se producen cada vez con mayor frecuencia en hospitales y también en instituciones cerradas, tanto de forma aislada como epidémica⁶. Pueden afectar al aparato respiratorio, además

Correspondencia: Dr. S. Bello Dronda.
Hospital Universitario Miguel Servet.
P.º Isabel la Católica, 1-3. 50009 Zaragoza. España.
Correo electrónico: sbello@meditex.es

Recibido: 4-9-2006; aceptado para su publicación: 31-10-2006.

de la cavidad abdominal, tejidos blandos, piel y aparato urinario, y se asocian a elevada mortalidad. Se han identificado algunos factores de riesgo, como la edad avanzada, la diabetes y otras comorbilidades, estancias en hospital o en instituciones cerradas, así como uso previo de antibióticos, en especial cefalosporinas de segunda y tercera generación, y fluoroquinolonas^{7,8}. Aunque por el momento estas infecciones están confinadas en instituciones cerradas, donde deben extremarse las medidas de control, basadas en métodos barrera y en el uso juicioso de los antibióticos, es muy probable que en el futuro se difundan cada vez con más frecuencia a pacientes ambulatorios^{8,9}.

El preocupante aumento de las resistencias en bacterias anaerobias, en especial del grupo de *Bacteroides fragilis*, tiene su principal impacto en el manejo de las infecciones abdominales y pelvianas, pero la emergencia de cepas resistentes de microorganismos anaerobios considerados altamente sensibles a los antibióticos, como *Peptostreptococcus* spp., sí puede tener una repercusión en los problemas infecciosos respiratorios, incluidos los adquiridos en la comunidad¹⁰.

Mayor importancia para las infecciones respiratorias, y en especial en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tiene la situación de *Haemophilus influenzae*. Es bien conocido desde hace mucho tiempo el desarrollo de resistencias a amoxicilina por producción de betalactamasas, más del 25% de las cepas aisladas en esputo en nuestro país. Menos conocido es que cerca del 5% de *H. influenzae* que no producen betalactamasas son resistentes a amoxicilina¹¹, siendo afortunadamente mucho menor la prevalencia de las cepas resistentes a amoxicilina-ácido clavulánico, sean o no productoras de betalactamasas. La elevada incidencia de resistencia de *H. influenzae* a amoxicilina-ácido clavulánico y a cefalosporinas de primera y segunda generación por mutaciones en las proteínas diana (*penicillin binding proteins* o PBP), recientemente publicada en Japón, que se ha incrementado en los últimos años y que supera el 40%¹², es un hecho que produce dudas respecto a si puede ser un problema emergente en el resto del mundo. En España, amoxicilina-ácido clavulánico, y en especial su presentación de liberación mantenida (2.000/125 mg), conserva su eficacia frente a prácticamente la totalidad de las cepas de *H. influenzae*, lo mismo que el ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino, y la nueva cefalosporina de tercera generación oral cefditoreno. Cefuroxima, a pesar de sus buenos valores de sensibilidad in vitro, tiene unos parámetros farmacodinámicos claramente inferiores, lo mismo que los únicos macrólidos con actividad in vitro frente a *H. influenzae*, claritromicina y acitromicina, cuyas tasas de sensibilidad farmacodinámica están en torno al 60-65%^{11,13}. La sensibilidad in vitro de *Moraxella catarrhalis*, el tercer germen tras neumococo y *H. influenzae* en las exacerbaciones de la EPOC, es baja para amoxicilina por su amplia producción de betalactamasas. Sin embargo, como ocurre con *H. influenzae*, mantiene una sensibilidad in vitro de prácticamente el 100% para amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima, ciprofloxacino, moxifloxacino y levofloxacino y, cefditoreno^{11,14-16}.

El neumococo, permanente caballo de batalla

Desde los primeros años de la década de los noventa existe una conciencia generalizada de la pérdida de actividad de los betalactámicos para inhibir en el laboratorio el crecimiento de un importante porcentaje de cepas de *Streptococcus pneumoniae* por disminución de grado variable de la afinidad de las proteínas diana PBP de estos antibióticos en las bacterias. Ello, junto con la irrupción de *Legionella pneumophila* como productora de neumonías adquiridas den la comunidad (NAC) potencialmente letales, llevó a recomendar el uso de macrólidos como primera elección en el tratamiento de la NAC y también de otros tipos de infecciones respiratorias. El uso masivo de macrólidos, en especial los de vida larga, con administración una o 2 veces al día¹⁷, ha provocado en todo el mundo la rápida emergencia de neumococos resistentes a estos antibióticos, lo que además se traduce en un impacto mucho mayor en el manejo clínico de las infecciones respiratorias que la resistencia in vitro a los betalactámicos. En efecto, en la literatura médica son abundantes las evidencias de que un betalactámico con buena actividad frente a neumococo (p. ej., amoxicilina, cefotaxima/ceftriaxona), si se emplea en la práctica clínica a dosis adecuadas, será capaz de controlar una infección neumocócica no meningea en la inmensa mayoría de los casos, aunque el germen se haya mostrado resistente en el laboratorio¹⁸⁻²². Las nuevas formulaciones de liberación mantenida de amoxicilina han incrementado su actividad, debido a su favorable comportamiento farmacodinámico²³⁻²⁵.

Esto no es extrapolable a otros betalactámicos. Están comercializados y tienen una amplia utilización muchos con menor actividad frente a neumococo, en especial casi todas las cefalosporinas orales (cefaclor, cefixima, ceftibuteno, cefpodoxima, cefuroxima, entre otras), que en consecuencia no deberían emplearse ante una posible infección neumocócica. Además, como parece lógico en antibióticos de baja potencia frente a neumococo, la emergencia de resistencias de alto nivel a betalactámicos se ha relacionado con el uso en la comunidad de las cefalosporinas orales de primera y segunda generación, más que con el resto de penicilinas y cefalosporinas¹⁷.

La resistencia in vitro a los macrólidos, que sobrepasa ampliamente el 30% (y el 50% en niños) en España, sí tiene en cambio importantes connotaciones prácticas. Se debe a que se trata, en la gran mayoría de los casos en nuestro medio, de mutaciones en las dianas ribosómicas bacterianas que preciserían cantidades inalcanzables de macrólidos para mantener su eficacia. Esto se ha puesto de manifiesto, al contrario de lo que ocurre con los betalactámicos eficaces frente a *S. pneumoniae*, con la publicación de fracasos clínicos con su uso^{21,26-30}, lo que ha llevado a desaconsejarlos como monoterapia en una posible infección neumocócica, en especial en la NAC³¹. Al contrario también de lo que sucedía con los betalactámicos, la resistencia del neumococo a un macrólido es cruzada con el resto y también con clindamicina. La aparición de telitromicina, cetólido derivado de eritromicina que recuperaba la eficacia de los macrólidos sobre los neumococos resistentes a los mismos^{32,33},

despertó gran interés y fue incluido en las normativas como primera elección en la NAC que no ingresa³¹. Sin embargo, la notificación de casos de toxicidad hepática grave y también de empeoramiento de miastenia gravis y de aparición de trastornos visuales y del nivel de conciencia han llevado a las principales agencias de medicamentos, EMEA europea y FDA americana, respectivamente, a restringir y retirar su aprobación para las indicaciones de sinusitis, bronquitis y exacerbación de la EPOC³⁴⁻³⁵. Estas decisiones, tomadas el presente año 2007, hacen más que incierto el futuro de este otrora prometedor antibiótico^{36,37}.

Las llamadas fluoroquinolonas (FQ) respiratorias (levofloxacino y moxifloxacino) tienen una buena actividad in vitro frente a *S. pneumoniae* y prácticamente la totalidad de los patógenos respiratorios bacterianos más importantes. Sin embargo, en los últimos años se ha puesto de manifiesto un incremento de las cepas de neumococo con pérdida de susceptibilidad a las FQ, relacionado con su sobreutilización y variable de unos países a otros. En Europa los neumococos con pérdida de susceptibilidad a FQ, en términos de resistencia in vitro a ciprofloxacino, marcador de susceptibilidad a FQ, varían desde el 0,0% de Holanda, donde existe una excelente política antibiótica, hasta Italia, con un 7,1%, y Portugal, país de la Unión Europea que más FQ prescribe ambulatoriamente³⁸, con un 10%³⁹. En España se han publicado cifras muy variables, desde un 3,2%³⁹ hasta un 9% de pérdida de sensibilidad a levofloxacino en algunas zonas de nuestro país⁴⁰. Aunque hay algunos datos contradictorios en la literatura médica sobre la emergencia de resistencias de neumococos a FQ⁴¹, es de destacar que recientemente se ha publicado en Italia una serie en la que el 15,1% de los aislamientos clínicos había perdido susceptibilidad a ciprofloxacino y un 5,6% a levofloxacino. Lo más preocupante es que 3 años antes (2001) la tasa de resistencias a levofloxacino en esas mismas áreas italianas era inexistente⁴². Otro aspecto interesante es que, al contrario que los neumococos con resistencia a betalactámicos y a macrólidos, que tienen su principal reservorio en la nasofaringe de los niños colonizados, los resistentes a FQ asientan en especial en pacientes ancianos, con hospitalización reciente, tratados previamente con FQ y (lo que resulta interesante) con EPOC⁴³⁻⁴⁶, y parece asociarse a resistencia a macrólidos⁴⁶.

Otro aspecto que debe tenerse en cuenta es la publicación de algunos fracasos terapéuticos con levofloxacino en neumonías por neumococos resistentes, algunos de los cuales adquirieron su resistencia durante el tratamiento⁴⁷. Esto se debe a que el principal mecanismo de resistencia (mutaciones en las enzimas topoisomerasas diana, que conforman la estructura helicoidal del ADN de la bacteria) se produce en 2 tiempos: tras una primera mutación, que disminuirá la susceptibilidad del antibiótico pero mantendrá su actividad, durante o después de un segundo tratamiento se producirá, de manera relativamente fácil, la mutación de la segunda diana, que producirá a su vez resistencia completa, con implicaciones clínicas en forma de fracasos terapéuticos^{45,47-50}, aunque probablemente ya superan el 20%³⁶. No se conoce con precisión la prevalencia de cepas que se muestran sensi-

bles in vitro aunque ya hayan sufrido la primera mutación, pues los datos al respecto son contradictorios⁵¹⁻⁵⁴. Sin embargo, es seguro que, como en el resto de antibióticos, se relaciona directamente con su consumo y, de manera muy especial, en el medio extrahospitalario. Recientemente, se comprobó que, de todas las clases de antibióticos utilizados para la infección neumocócica, incluyendo betalactámicos, macrólidos y quinolonas, fueron precisamente éstas las que tuvieron un mayor impacto en la generación de resistencias dentro de los 3 primeros meses tras su utilización³⁶. El ciprofloxacino tiene una actividad escasa frente a *S. pneumoniae* y, en consecuencia, será más seleccionador de resistencias, motivos ambos por los que no debe emplearse en infecciones presuntamente neumocócicas⁵⁵. El moxifloxacino, por el contrario, muestra la mayor potencia intrínseca frente a neumococo, por lo que el riesgo de generar resistencias a FQ es menor³⁶. Las FQ respiratorias son unos antimicrobianos excepcionales, y precisamente por este motivo, entre otros, tenemos la obligación de preservarlas mediante un uso responsable, y en especial en el medio extrahospitalario. En este sentido, los Centers for Disease Control han recomendado restringirlas a situaciones concretas, como alergia o fracaso terapéutico con betalactámicos o infección por neumococo resistente demostrada o sospechada⁵⁷.

Con el fin de intentar minimizar la posibilidad de fracaso terapéutico por resistencia adquirida por un reciente tratamiento, algunos autores abogan por una rotación antibiótica específica para cada paciente³⁶.

Existen pocos antibióticos nuevos en perspectiva: no tenemos apenas banquillo

El desarrollo de nuevos antibióticos comporta un esfuerzo económico considerable, que no siempre llega a buen puerto. Se tardan aproximadamente unos 10 años en establecer la eficacia y seguridad de nuevos compuestos. Por otra parte, es más interesante para las grandes multinacionales farmacéuticas investigar en medicamentos dirigidos a enfermedades muy prevalentes (hipertensión, dislipemia, etc.) que condicionen tratamientos muy prolongados, en ocasiones de por vida, en lugar de tratamientos cortos e intermitentes, como ocurre con los antibióticos. Por ello las grandes compañías han dejado en gran medida de investigar e invertir en nuevos antibióticos que superen a los actuales. Algunos datos al respecto son muy reveladores⁵: entre 1983 y 2002 la cifra de antimicrobianos aprobados disminuyó más de un 50% respecto a los años previos, y en 2004, de los 118 fármacos aprobados por la Food and Drug Administration norteamericana, sólo 10 eran antibióticos. La mayoría de los antimicrobianos nuevos se dirigen a los grampositivos resistentes, en especial al MRSA (linezolid, daptomicina), mientras que otros se adaptan más a infecciones respiratorias de la comunidad tratadas ambulatoriamente (telitromicina, cefditoreno) o en el medio hospitalario (ertapenem). En contraste con estos datos, se están aprobando entre 3 y 7 veces más fármacos para procesos inflamatorios, neoplásicos o endocrinológicos. Otro dato revelador es que en los próximos 5-10 años no se espera

que aparezcan nuevos antibióticos activos frente a *Pseudomonas aeruginosa*, germen con el que hemos de enfrentarnos cada vez más debido, entre otras razones, al aumento de la supervivencia de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bronquiectasias graves.

Una excepción es tigeciclina, nuevo antimicrobiano de la familia de las tetraciclinas, que ha sido aprobado por la European Medicines Agency en 2006 para uso hospitalario por el momento para infecciones abdominales y de piel y tejidos blandos. Tiene un espectro amplio frente a grampositivos (incluidos MRSA y enterococos), gramnegativos (entre ellos, bacilos entéricos productores de betalactamasa de espectro extendido) y anaerobios, aunque no es eficaz frente a *P. aeruginosa* ni a muchas cepas de *Proteus* spp.⁵⁸. De los antimicrobianos en fases avanzadas de investigación, podemos destacar otro antibiótico de uso hospitalario, el doripenem, carbapenem muy parecido al meropenem⁵⁹, y 3 glucopéptidos: dalbavancina, oritavancina y telavancina, dirigidos básicamente, como la vancomicina, a grampositivos resistentes, como MRSA, y en menor medida *S. pneumoniae* multiresistente⁵⁹⁻⁶². Entre las FQ, hay 2 en investigación avanzada: el sitafloxacino, que, como otros, no se comercializará en nuestro medio por fototoxicidad en raza caucásica, y el garenoxacino, más prometedor⁵⁹. Ciertamente en algunos países, como Japón, se usan algunos antibióticos, en especial betalactámicos del grupo de los carbapenems, como faropenem, panipenem y biopenem, que muestran una buena actividad in vitro frente a neumococo, incluso en cepas con alta resistencia a la penicilina, y es posible que puedan comercializarse en el futuro en Europa y EE.UU., de la misma manera que recientemente ocurrió con la cefalosporina oral cefditoreno, disponible en Japón desde hace prácticamente una década.

Dados el incremento de las resistencias a los antimicrobianos, por un lado, y la previsible precariedad en el desarrollo de nuevos fármacos, por otro, es necesaria una revisión pormenorizada de los antibióticos actualmente disponibles para conseguir los mejores resultados con ellos. De hecho ya estamos asistiendo, con excepción de las FQ, a una disminución de la utilización global de dichos fármacos; además, están apareciendo fórmulas de alta dosificación, con parámetros farmacodinámicos más favorables, y por último, cada vez se identifican mejor los antibióticos más activos, que permiten una erradicación más rápida y minimizan la selección de cepas resistentes, con la correspondiente reducción progresiva del uso de los antibióticos más seleccionadores de resistencias, como los macrólidos y las cefalosporinas de primera y segunda generación. Además, afortunadamente, se va imponiendo la tendencia a tratar las infecciones del aparato respiratorio inferior de manera más enérgica y con tandas cortas de antibióticos. La duración óptima de la terapia antibiótica para la NAC, la NN o la exacerbación de la EPOC no se conoce aún, pero existe cada vez más información respecto a que se producen resultados igualmente buenos con menos días de antibióticos que los tradicionalmente empleados, usando fármacos y dosis adecuadas. En este sentido, la medición seriada de procalcitonina (PCT), marcador sérico de infección, se ha

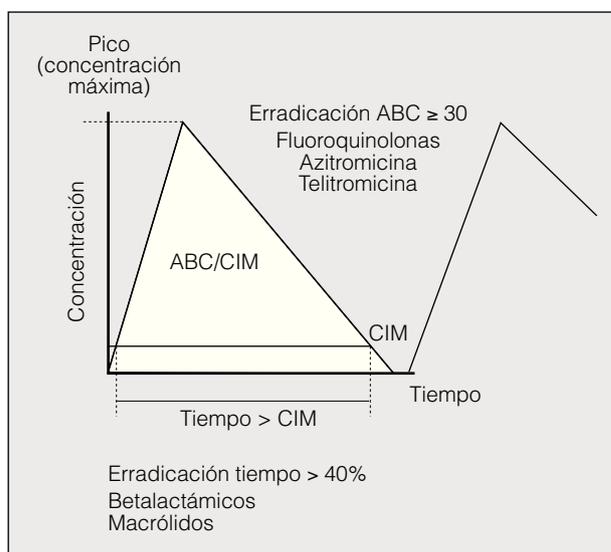


Fig. 1. Los parámetros farmacodinámicos predicen la erradicación bacteriana. La presencia de concentraciones bajas de antibiótico induce, además, la aparición de resistencias. ABC: área bajo la curva concentración-tiempo; CIM: concentración inhibitoria mínima.

mostrado recientemente eficaz, no sólo para indicar la necesidad de utilizar antibióticos, sino como una guía para la duración del tratamiento en la NAC⁶³.

En consecuencia, se trata de aprovechar al máximo lo que tenemos, revisando en profundidad los fármacos disponibles con el fin de utilizar los más activos de cada grupo, conseguir los mejores resultados con ellos e inducir el menor número de resistencias a los antimicrobianos. Todo ello pasa, indefectiblemente, por el estudio de la farmacocinética y de la farmacodinamia de cada uno de ellos.

Erradicación bacteriana. Importancia de la farmacocinética y de la farmacodinamia (fig. 1)

Todos entendemos que la curación de determinadas infecciones como la endocarditis, la meningitis o la osteomielitis pasa necesariamente por la erradicación de la bacteria causal. Sin embargo, para las infecciones respiratorias el concepto de erradicación se ha considerado tradicionalmente un objetivo secundario respecto al principal: la eficacia clínica. Esto se debe a múltiples factores, entre ellos la alta tasa de curaciones espontáneas en determinadas infecciones respiratorias de la comunidad, lo que lleva a distinguir mal entre un antibiótico muy eficaz y otro poco efectivo, y también en ocasiones a la pobre correlación lineal entre tasas de erradicación y curación clínica, debido en parte a la incidencia de infecciones víricas. Estas circunstancias hacen que, si medimos la eficacia de un antibiótico en función de la mejoría de los síntomas, algunos fármacos muy eficaces parecen serlo menos, y otros con actividad pobre simulan ser mejores de lo que en realidad son⁶⁴. En los pacientes con EPOC la situación se complica aún más, puesto que algunos están colonizados con bacterias potencialmente patógenas, lo que hace con frecuencia

imposible diferenciar entre colonización e infección y también, por otro lado, alcanzar la erradicación bacteriana. Sin embargo, a pesar de estas dificultades, y como parecía lógico, cada vez son más las evidencias de que la erradicación bacteriana tiene un papel muy importante en la respuesta clínica favorable, en una resolución más rápida de los síntomas, en la disminución de las recaídas y en la menor selección de resistencias⁶⁴⁻⁶⁷. En este sentido, es importante tener siempre presente que el fracaso en la erradicación bacteriana contribuye a agravar la selección de cepas resistentes, ya que tanto en el foco de la infección como en la nasofaringe de los portadores los clones resistentes no destruidos recolonizarán las mucosas una vez finalizado el tratamiento antibiótico, con lo que se incrementará el número de poblaciones resistentes en el individuo, que a su vez puede transmitir estos clones no susceptibles al antibiótico al resto de la población^{64,66}. En consecuencia, una erradicación bacteriana lo más cercana al 100% tendrá como valor añadido a la eficacia clínica el evitar al máximo el riesgo de adquisición de resistencias in vivo durante el tratamiento. Los parámetros farmacodinámicos predicen la erradicación bacteriana y son diferentes de unos antibióticos a otros.

Los llamados parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos de los antibióticos permiten, en efecto, predecir sus efectos antibacterianos y, en consecuencia, sus resultados clínicos, los regímenes de dosis apropiadas y la probabilidad de aparición de resistencias⁴⁰. Tradicionalmente se ha medido la potencia in vitro de un antibiótico frente a una bacteria mediante su concentración inhibitoria mínima (CIM): el CIM 90, o concentración necesaria para inhibir el crecimiento bacteriano del 90% de las bacterias. De esta manera, a menor CIM se conseguirá una mayor actividad antimicrobiana. Aunque sin duda se trata de un dato muy importante, aún lo es más predecir lo más fielmente posible qué sucederá en el individuo y en su foco de infección por esa bacteria cuando se le administre una determinada dosis de ese antibiótico. La farmacocinética se refiere a los factores (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) que, unidos al régimen posológico, determinan la concentración que alcanza el fármaco en el suero y en los tejidos a lo largo del tiempo. La farmacodinamia aborda la relación entre la concentración del antibiótico en el organismo y su actividad antibacteriana para un microorganismo determinado, teniendo en cuenta la CIM del antibiótico para éste^{16,64}.

Los antibióticos, en función de la actividad y duración de su efecto, se dividen, como es sabido, en 2 grandes grupos. Los dependientes del tiempo, entre los que figuran betalactámicos y macrólidos, son más eficaces cuanto más tiempo mantengan concentraciones superiores, aunque sólo sean ligeramente, a la CIM. Se considera que un betalactámico o un macrólido tienen una eficacia garantizada si al menos en el 40-60% del intervalo entre dosis la concentración del antibiótico libre (no unido a proteínas) en el foco de infección es de 4 o más veces superior a la CIM^{13,55,68}, aunque es recomendable superar estos valores en el paciente crítico. A efectos prácticos, esto hace aconsejable, siempre que

sea posible, administrar los fármacos en perfusión continua, o al menos administrar cada dosis en perfusión lenta (2-3 h), ajustar los intervalos entre dosis y utilizar preferentemente los betalactámicos con vida media larga⁶⁸. Un ejemplo de ello son las ventajas farmacodinámicas de la presentación oral de liberación sostenida de amoxicilina-ácido clavulánico (2.000-125 mg), que la hace más eficaz que las presentaciones convencionales^{16,64}. Este tiempo en el que la concentración del antibiótico supera a la CIM es especialmente importante en antibióticos que, como los betalactámicos, carecen de efecto postantibiótico, entendido éste como la actividad antimicrobiana que persiste sobre las bacterias tras la desaparición del fármaco del foco de infección.

Alternativamente a la dependencia del tiempo, otros antibióticos tienen una actividad que depende de su concentración, por lo que en líneas generales una mayor dosis implicará una mayor actividad. Algunos de ellos, como los aminoglucósidos, dependen fundamentalmente del pico máximo de concentración, de modo que serán más eficaces cuanto más elevado sea éste respecto a la sensibilidad del germen; se considera que este pico debe ser 10-12 veces superior a la CIM. Por ello se recomienda su administración en dosis altas (5-7 mg/kg de gentamicina o tobramicina, o 15-20 mg/kg de amikacina), pero una sola vez al día, en 30-60 min y sin ser necesario prolongar el tratamiento más de 3-5 días. La dosis única en estas condiciones tiene una actividad bactericida más rápida, mayor efecto postantibiótico y menor selección de cepas resistentes, siendo especialmente importante la primera dosis, que, si consigue un pico de 10-15 veces superior a la CIM, la posibilidad de curar la infección será del 80-100%^{68,69}.

Para otros antibióticos dependientes de la concentración, como FQ azólicos y cetóolidos, el área bajo la curva concentración-tiempo (ABC) del antibiótico relacionada con la CIM del germen para ese fármaco (ABC/CIM) es el mejor predictor de la eficacia no sólo clínica, sino también erradicadora del antimicrobiano. Son por tanto antibióticos con actividad dependiente de su exposición total y, en consecuencia, tanto del pico de concentración alcanzado como del tiempo durante el que esta concentración supera a la CIM, lo que en gran medida dependerá de la vida media del fármaco. Para evitar que una FQ genere resistencias se debe conseguir una concentración del fármaco que esté al menos 8 veces por encima de la CIM y que además se mantenga así durante un tiempo suficiente (habitualmente entre 4 y 6 h) para eliminar los potenciales mutantes con CIM elevada⁶⁸. Esto ha llevado a desaconsejar el uso de ciprofloxacino en las infecciones presuntamente neumocócicas⁵⁵ y a preferir para ellas dosis de levofloxacino oral de 750 mg cada 24 h, presentación disponible en otros países, siendo suficiente la de 400 mg de moxifloxacino cada 24 h por tener una CIM inferior para *S. pneumoniae* y una vida media más prolongada⁶⁸. Para tratamientos orales de infecciones por *P. aeruginosa* podemos emplear 750 mg de ciprofloxacino o 500 mg de levofloxacino, ambos cada 12 h. Existe una nueva formulación de azitromicina de 2 g en una sola dosis para un tratamiento completo de NAC³⁶.

La correcta aplicación práctica de los conceptos de farmacocinética y farmacodinamia puede aportar numerosas ventajas, tales como la mejoría de la eficacia del tratamiento, una menor duración de éste, unas mayores posibilidades de tratamiento en régimen ambulatorio y una reducción de la incidencia de resistencias^{40,64}.

Antibióticos inhalados y antibióticos inmunomoduladores en la infección respiratoria

La utilización de antibióticos por vías de administración diferentes de las habituales ha sido una práctica documentada en pacientes con fibrosis quística⁷⁰⁻¹⁰⁰, sobre todo en infecciones por *P. aeruginosa*. Los beneficios demostrados en estos estudios indican que los pacientes tratados con antibióticos inhalados presentan una mejoría significativa de los parámetros clínicos y funcionales, además de conseguirse una disminución significativa de la carga bacteriana en esputo y, en algunos pacientes, una erradicación del germen tratado. Esta práctica consigue también disminuir tanto los ingresos hospitalarios como el número de estancias y mejorar la calidad de vida. Dados los buenos resultados en esta enfermedad, la utilización de antibióticos inhalados se está extendiendo de forma progresiva a otras formas de bronquiectasias distintas de la fibrosis quística para el tratamiento de la infección crónica por *P. aeruginosa*¹⁰¹⁻¹⁰⁵.

Dada la aparición de evidencias que parecen avalar unos buenos resultados utilizando esta vía de administración, y teniendo en cuenta que se alcanzan concentraciones de antibiótico en esputo muy elevadas¹⁰⁶ (25 veces la CIM, con una concentración media suero/esputo de 0,01), que la absorción sistémica escasa y que los efectos adversos importantes son infrecuentes⁷⁰, parece razonable pensar que esta vía de administración pueda abrir nuevas posibilidades terapéuticas futuras en el tratamiento de las infecciones crónicas respiratorias. Sethi et al¹⁰⁷, en un trabajo muy reciente en el que se comparó a pacientes con EPOC estable y exfumadores con exfumadores sin EPOC y con sujetos sanos no fumadores, han puesto de manifiesto que la colonización, incluso en pacientes con EPOC no fumadores activos, es una importante vía de generación de inflamación, y afirman que puede contribuir a la progresión de la enfermedad. Un aspecto muy importante de este estudio es el uso del lavado broncoalveolar en vez del esputo, lo que permite en consecuencia valorar una zona fundamental en los pacientes con EPOC: la vía aérea fina. La importancia de la colonización en la EPOC y otras enfermedades respiratorias debería generar la necesidad de nuevos esfuerzos terapéuticos. Es evidente que conseguir vacunas eficaces podría ser un arma fundamental en este aspecto, pero no es menos cierto que sería muy interesante disponer de grandes estudios que evaluaran la utilidad del tratamiento con antibióticos inhalados.

Otro aspecto que ha de considerarse es el posible uso de macrólidos de 14-15 átomos (eritromicina, roxitromicina, claritromicina, acitromicina) en el tratamiento de enfermedades crónicas respiratorias. Varios estudios^{83,108-126} han mostrado una variedad de acciones

beneficiosas de estos fármacos en dichas enfermedades, tales como efectos antiinflamatorios por acción sobre mediadores de la inflamación (neutrófilos, citocinas, óxido nítrico), reducción de la hiperreactividad bronquial, mejoría de las propiedades reológicas del moco y, recientemente, disminución de la hiperproducción de moco por una menor síntesis de mucina¹²⁷. También se han descrito otros efectos interesantes, como la inhibición de la motilidad, de los factores de virulencia y de la formación de biopelícula por parte de *P. aeruginosa*^{128,129}. Cepas mucoides de *P. aeruginosa* forman una biopelícula alrededor de la bacteria y se adhieren a la mucosa de las vías aéreas; de este modo se incrementa la resistencia a la actividad fagocítica del huésped, aumenta la viscosidad del esputo y se dificulta la penetración del antibiótico, lo que facilita la persistencia del germen en las vías aéreas, es decir, la colonización. A este respecto se ha descrito¹³⁰ una proteína reguladora del paso de cepas de *P. aeruginosa* sensibles hacia cepas resistentes a los antibióticos, formadoras de biopelícula. La actuación sobre componentes de esta proteína puede ser importante en tratamientos futuros. Recientemente se ha demostrado in vivo (y también in vitro) por primera vez, en lavado broncoalveolar de pacientes con fibrosis quística, la presencia de *H. influenzae* no tipificable y formador de biopelícula en las vías aéreas inferiores¹³¹.

Interesantes observaciones muestran que la inducción de la expresión de interleucina-8 por las células epiteliales de las vías aéreas por la interacción de *H. influenzae*, tanto en fase de exacerbación como de colonización, se inhibe tras la exposición a eritromicina o azitromicina¹³². También es conocido que los macrólidos de 14 y 15 carbonos pueden facilitar la penetración de la biopelícula bacteriana por ciprofloxacino, eliminando la bacteria dentro de aquélla¹³³. Estos macrólidos se han mostrado útiles clínicamente en enfermedades como la panbronquiolitis difusa^{123,134}, la fibrosis quística^{108,110,111,114-117,135,136} y las bronquiectasias^{108,1119,137-145}.

Conclusiones

Podemos concluir que en el momento actual el incremento de las resistencias bacterianas a los antibióticos supera claramente a las perspectivas de desarrollo a corto-medio plazo de nuevos antimicrobianos. Debemos enfrentarnos a las infecciones respiratorias sobre la base de planteamientos clínicos y guías rigurosas^{146,147}, lo que con alguna frecuencia implicará una modificación en nuestras estrategias a la hora de acometer un tratamiento antiinfeccioso. Habrá que elegir siempre los fármacos no sólo efectivos, sino también los menos seleccionadores de resistencias; evitar dosis subóptimas y duraciones demasiado prolongadas; educar a la población en contra de la autoprescripción y de la cumplimentación inadecuada, así como profundizar en el conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia de los diferentes fármacos y en el desarrollo de vacunas efectivas frente a los patógenos respiratorios más importantes. El escenario de la batalla también está claro: la medicina ambulatoria y, en especial, la atención primaria, donde el primer motivo de

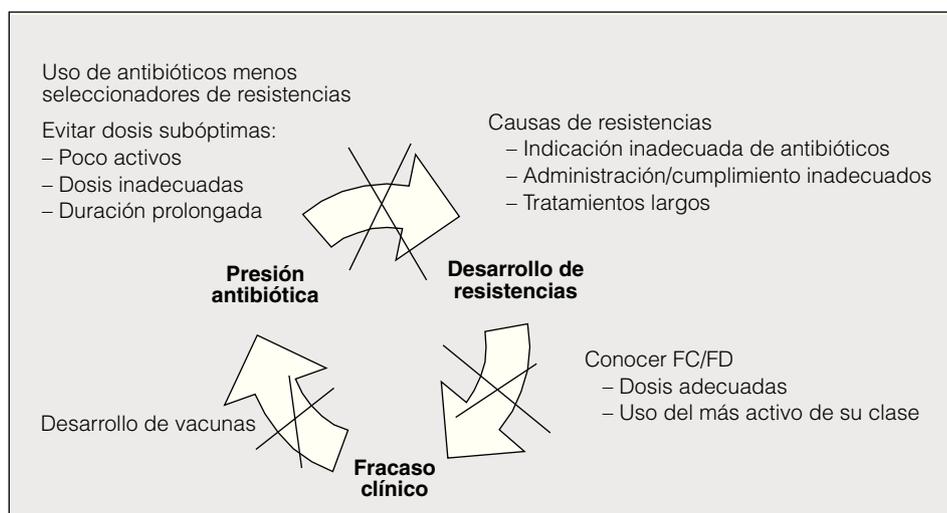


Fig. 2. El círculo vicioso de las resistencias a antibióticos: mecanismos para minimizarlo. FC: farmacocinética; FD: farmacodinamia.

consulta son las infecciones y donde se consume el 80-95% de los antibióticos, el 80% de los cuales se prescriben para infecciones respiratorias¹⁶. Allí está el origen de la inmensa mayoría de las resistencias. Tendríamos que preguntarnos si hacemos correcto uso de las normativas con el fin de conseguir antes la estabilidad de los pacientes¹⁴⁸, y también si utilizamos y recomendamos utilizar adecuadamente las vacunas disponibles, tanto la antigripal como las antineumocócicas, cuyo uso disminuye no sólo el consumo de antibióticos, sino también las infecciones por cepas resistentes en los niños y ancianos¹⁴⁹. Debemos comprometernos en la lucha contra el círculo vicioso que forman presión antibiótica, incremento de resistencias, fracaso clínico y mayor presión antibiótica (fig. 2). En nuestras manos está.

BIBLIOGRAFÍA

- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2003. *Am J Infect Control*. 2003;31:481-98.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53:322-3.
- Asensio A, Canton R, Vaque J, Roselló J, Calvo F, García-Caballero J, et al. EPINE Working Group. Nosocomial and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in hospitalized patients (Spain, 1993-2003). *J Hosp Infect*. 2006;63:465-71.
- Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, Sanza LT, Como-Sabetti K, Jernigan JA, et al. Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med*. 2005;352:1436-44.
- Zinner SH. The search for new antimicrobials: why we need new options. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005;3:907-13.
- Shah AA, Hasan F, Ahmed S, Hameed A. Characteristics, epidemiology and clinical importance of emerging strains of Gram-negative bacilli producing extended-spectrum β -lactamases. *Res Microbiol*. 2004;155:409-21.
- Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:4574-81.
- Rodríguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Martínez-Martínez L, Muniain MA, Perea EJ, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol*. 2004;42:1089-94.
- Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W, et al. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:163-7.
- Hetch DW. Prevalence of antibiotic resistance in anaerobic bacteria: worrisome developments. *Clin Infect Dis*. 2004;39:92-7.
- Pérez-Trallero E, García de la Fuente C, García-Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal-Ré R, et al. and The Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:1965-72.
- Hotomi M, Fujihara K, Sakai A, Billal DS, Shimada J, Suzumoto M, et al. Antimicrobial resistance of *Haemophilus influenzae* isolated from the nasopharynx of Japanese children with acute otitis media. *Acta Otolaryngol*. 2006;126:240-7.
- Soriano F. Importancia de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en la elección del tratamiento antimicrobiano de la infección respiratoria. *Med Clin Monogr (Barc)*. 2004;5:6-11.
- Soriano F, Granizo JJ, Fenoll A, Gracia M, Fernández-Roblas R, Esteban J, et al. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* isolated in four Southern European countries (ARISE Project) from adult patients: results from the Cefditoren Surveillance Program. *J Chemother*. 2003;15:107-12.
- Miravittles M, Molina J, Brosa M. Eficacia clínica del moxifloxacino en el tratamiento de las agudizaciones de la bronquitis crónica. Revisión sistemática y metaanálisis. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:22-8.
- Giménez MJ, Gómez-Lus ML, Valdés L, Aguilar L. Situación de la cefalosporina oral de tercera generación cefditoreno pivoxil en el tratamiento de la infección comunitaria del adulto. *Rev Esp Quimioter*. 2005;18:210-6.
- Granizo JJ, Aguilar L, Casal J, García-Rey C, Dal-Ré R, Baquero F. *Streptococcus pneumoniae* resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and beta-lactam consumption in Spain (1979-1997). *J Antimicrob Chemother*. 2000;46:767-73.
- Garau J. Treatment of drug-resistant pneumococcal pneumonia. *Lancet Infect Dis*. 2002;2:404-15.
- Pallarés R, Liñares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med*. 1995;333:474-80.

20. Bauer T, Ewig S, Marcos MA, Schultze-Werninghaus G, Torres A. *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia. How important is drug resistance? *Med Clin North Am*. 2001;85:1367-79.
21. Klugman KP. Bacteriological evidence of antibiotic failure in pneumococcal lower respiratory tract infections. *Eur Respir J*. 2002;20 Suppl 36:3-8.
22. Metlay JP, Hofmann J, Cetron MS, Fine MJ, Farley MM, Whitney C, et al. Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes for adult patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2000;30:520-8.
23. File TM, Jacobs MR, Poole MD, Wynne B. Outcome of treatment of respiratory tract infections due to *Streptococcus pneumoniae*, including drug-resistant strains, with pharmacokinetically enhanced amoxicillin/clavulanate. *Int J Antimicrob Agent*. 2002;20:235-47.
24. Garau J, Twynholm M, García-Méndez E, Siquier B, Rivero A; 557 Clinical Study Group. Oral pharmacokinetically enhanced co-amoxiclav 2000/125 mg, twice daily, compared with co-amoxiclav 875/125 mg, three times daily, in the treatment of community-acquired pneumonia in European adults. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52:826-36.
25. Siquier B, Sánchez-Álvarez J, García-Méndez E, Sabriá M, Santos J, Pallarés R, et al. Efficacy and safety of twice-daily pharmacokinetically enhanced amoxicillin/clavunate (2000/125 mg) in the treatment of adults with community-acquired pneumonia in a country with a high prevalence of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57: 536-45.
26. Lonks JR, Garau J, Gómez L, Xercavins M, Ochoa de Echagüen A, Gareen IF, et al. Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis*. 2002;35:556-64.
27. Leclercq R, Courvalin P. Resistance to macrolides and related antibiotics in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:2727-34.
28. Fogarty C, Goldschmidt R, Bush K. Bacteremic pneumonia due to multidrug resistant pneumococci in 3 patients treated unsuccessfully with azithromycin and clarithromycin. *Clin Infect Dis*. 2000;31:613-5.
29. Kelley MA, Weber DJ, Gilligan P, Cohen MS. Breakthrough pneumococcal bacteremia in patients being treated with azithromycin and clarithromycin. *Clin Infect Dis*. 2000;31:1008-11.
30. Waterer GW, Wunderink RG, Jones, CB. Fatal pneumococcal pneumonia attributed to macrolide resistance and azithromycin monotherapy. *Chest*. 2000;118:1839-40.
31. Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderías L, et al. Grupo de Estudio de la Neumonía Adquirida en la Comunidad. Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR)-SEPAR. Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:272-89.
32. Weiss K, Guibault C, Cortes L, Restieri C, Low DE and the EQUERE Project. Genotypic characterization of macrolide-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* isolated in Quebec, Canada, and in vitro activity of ABT-773 and telithromycin. *J Antimicrob Chemother*. 2002;50:403-6.
33. Ackermann G, Rodloff AC. Drugs of the 21st century: telithromycin (HMR 3647) – the first ketolide. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51:497-511.
34. Ross DB. The FDA and the Case of Ketek. *N Engl Med*. 2007; 356:1601-4.
35. Press Office. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMEA/129901/2007. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/12990107en.pdf>
36. Niederman MS. Recent advances in community-acquired pneumonia. Inpatient and outpatient. *Chest*. 2007;131:1205-15.
37. Brown S, Farrell DJ. Antibacterial susceptibility among *Streptococcus pneumoniae* isolated from paediatric and adult patients as part of the PROTEKT US study in 2001-2002. *J Antimicrob Chemother*. 2004;54 Suppl S1:23-9.
38. Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet*. 2001;357:1851-3.
39. Jones RN. Global epidemiology of antimicrobial resistance among community-acquired and nosocomial pathogens: a five-year summary from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *Semin Respir Crit Care Med*. 2003;24: 121-34.
40. Gobernado M, Honorato J. Content clinical monograph: moxifloxacin en infecciones respiratorias. Madrid: Communications SL; 2006.
41. García-Rey C, Martín-Herrero JE, Baquero F. Antibiotic consumption and generation of resistance in *Streptococcus pneumoniae*: the paradoxical impact of quinolones in a complex selective landscape. *Clin Microb Infect*. 2006;12 Suppl 3:55-66.
42. Deshpande LM, Sader HS, Debbia E, Nicoletti G, Fadda G, Jones RN; SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2001-2004). Emergence and epidemiology of fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains from Italy: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2001-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006;54:157-64.
43. Marín MR, Muñoz JL, García JA. Risk factors associated with colonization by pneumococci with reduced susceptibility to fluoroquinolones in adult outpatients. *J Clin Microbiol*. 2005;43: 1193-7.
44. Ho PL, Tse WS, Tsang KWT, Kwook TK, Ng TK, Cheng VCC, et al. Factors for acquisition of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 2001;32: 701-7.
45. Bello S, Torres A. Neumococo y resistencia a quinolonas. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:97-100.
46. Palacián MP, Arias M, Moles B, Villuendas C, Revillo MJ. *S. pneumoniae*: resistencia a fluoroquinolonas. Estudio de los datos microbiológicos y clínicos. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2006; 24:155.
47. Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, Bast DJ, De Azavedo JC, Kibbey P, et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med*. 2002;346: 747-50.
48. Carcavilla AB, López-Medrano F, Chaves F, Villena V, Echave-Sustaeta J, Aguado JM. Fracaso del tratamiento con levofloxacino en dos casos de neumonía de la comunidad por *Streptococcus pneumoniae* resistente a fluoroquinolonas y complicado con empiema. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:270-3.
49. Empey PE, Jennings HR, Thornton AC, Rapp RP, Evans ME. Levofloxacin failure in a patient with pneumococcal pneumonia. *Ann Pharmacother*. 2001;35:687-90.
50. Eliopoulos GM. Quinolone resistance mechanisms in pneumococci. *Clin Infect Dis*. 2004;38 Suppl 4:350-6.
51. Pletz MWR, Shergill AP, McGee LM, Beall B, Whitney CG, Klugman KP. Prevalence of first-step mutants among levofloxacin-susceptible invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50: 1561-3.
52. Davies TA, Evangelista A, Pflieger S, Bush K, Sham DF, Goldschmidt R. Prevalence of single mutations in topoisomerase type II genes among levofloxacin-susceptible clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* isolated in the United States in 1992 to 1996 and 1999 to 2000. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46:119-24.
53. Smith HJ, Walters M, Hisanaga T, Zhanel GG, Hoban DJ. Mutant prevention concentrations for single-step fluoroquinolone-resistant mutants of wild-type, efflux-positive, or ParC or GyrA mutation-containing *Streptococcus pneumoniae* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:3954-8.
54. Schurk KN, Adam HJ, Siemens CG, Hoban CJ, Hoban DJ, Zhanel GG. Are fluoroquinolone-susceptible isolates of *Streptococcus pneumoniae* really susceptible? A comparison of resistance mechanisms in Canadian isolates from 1997 and 2003. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:769-72.
55. Nicolau DP. Antibiotic kinetic and dynamic attributes for community-acquired respiratory tract infections. *Am J Manag Care*. 2000;6 23 Suppl:1202-10.
56. Pérez-Trallero E, García-Rey C, Martín-Sánchez AM, Aguilar L, García de Lomas J, Ruiz J. Activities of six different quinolones against clinical respiratory isolates of *Streptococcus pneumoniae* with reduced susceptibility to ciprofloxacin in Spain. *Antimicrob Agent Chemother*. 2002;46:2265-7.
57. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Arch Intern Med*. 2000;160:1399-480.
58. Zhanel GG, Homenuk K, Nichol K, Noreddin A, Vercaigne L, Embil J, et al. The glycolcylines: a comparative review with the tetracyclines. *Drugs*. 2004;64:63-88.

59. Bush K, Macielag M, Weider-Wells M. Taking inventory: anti-bacterial agents currently at or beyond phase I. *Curr Opin Microbiol.* 2004;7:466-76.
60. Guay DR. Dalbavancin: an investigational glycopeptide. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2004;2:845-52.
61. Mercier RC, Hrebickova L. Oritavancin: a new avenue for resistant Gram-positive bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2005;3:325-32.
62. Pace JL, Judice JK. Telavancin (Theravance). *Curr Opin Investig Drugs.* 2005;6:216-25.
63. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Muller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia: A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:84-93.
64. Aguado-García JM, Martín-Herrero JE, Lumbreras-Bermejo C. Resistencias bacterianas y farmacodinámica como bases de la prescripción de antibióticos en las infecciones respiratorias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22:230-7.
65. Ball P, Baquero F, Cars O, File T, Garau J, Klugman K, et al; Consensus Group on Resistance and Prescribing in Respiratory Tract Infection. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49:31-40.
66. Dagan R, Klugman KP, Craig WA, Baquero F. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. *J Antimicrob Ther.* 2001;47:129-40.
67. Pechère JC, Lacey L. Optimizing economic outcomes in antibiotic therapy of patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45:19-24.
68. Mensa J. Farmacocinética/farmacodinamia de las principales familias de antibióticos. En: Doyma Update: Patología Infecciosa Respiratoria. Barcelona: Doyma; 2004. p. 5-15.
69. Nicolau DP. Optimizing outcomes with antimicrobial therapy through pharmacodynamic profiling. *J Infect Chemother.* 2003;9:292-6.
70. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340:23-30.
71. Heinzl B, Eber E, Oberwaldner B, Haas G, Zach MS. Effects of inhaled gentamicin prophylaxis on acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol.* 2002;33:32-7.
72. MacLusky I, Levison H, Gold R, McLaughlin FJ. Inhaled antibiotics in cystic fibrosis: is there a therapeutic effect? *J Pediatr.* 1986;108:861-5.
73. Nolan G, Moivor P, Levison H, Fleming PC, Corey M, Gold R. Antibiotic prophylaxis in cystic fibrosis: inhaled cephaloridine as an adjunct to oral cloxacillin. *J Pediatr.* 1982;101:626-30.
74. Smith AL. Inhaled antibiotic therapy: what drug? What dose? What regimen? What formulation? *J Cyst Fibros.* 2002;1:189-93.
75. Toso C, Williams DM, Noone PG. Inhaled antibiotics in cystic fibrosis: a review. *Ann Pharmacother.* 1996;30:840-50.
76. Wittenberg DF. Maintenance of *Pseudomonas* antibiotic sensitivity in patients with cystic fibrosis treated with inhaled antibiotics. *S Afr Med J.* 1987;71:335-6.
77. Wunderlich P, Paul KD, Wehner J. Value of inhaled antibiotics in cystic fibrosis patients. *Acta Univ Carol.* 1990;36:34-6.
78. Ahya VN, Doyle AM, Méndez JD, Lipson DA, Christie JD, Blumberg EA, et al. Renal and vestibular toxicity due to inhaled tobramycin in a lung transplant recipient. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:932-5.
79. Allothman GA, Ho B, Alsaadi MM, Ho SL, O'Drowsky L, Louca E, et al. Bronchial constriction and inhaled colistin in cystic fibrosis. *Chest.* 2005;127:522-9.
80. Allothman GA, Alsaadi MM, Ho BL, Ho SL, Dupuis A, Corey M, et al. Evaluation of bronchial constriction in children with cystic fibrosis after inhaling two different preparations of tobramycin. *Chest.* 2002;122:930-4.
81. Banerjee D, Stableforth D. The treatment of respiratory pseudomonas infection in cystic fibrosis: what drug and which way? *Drugs.* 2000;60:1053-64.
82. Beringer P. The clinical use of colistin in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2001;7:434-40.
83. Beringer PM. New approaches to optimizing antimicrobial therapy in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 1999;5:371-7.
84. Bonsignore CL. Inhaled tobramycin (TOBI). *Pediatr Nurs.* 1998;24:258-9.
85. Bowman CM. The long-term use of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2002;1:194-8.
86. Burns JL, Van Dalfsen JM, Shawar RM, Otto KL, Garber RL, Quan JM, et al. Effect of chronic intermittent administration of inhaled tobramycin on respiratory microbial flora in patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis.* 1999;179:1190-6.
87. Cheer SM, Waugh J, Noble S. Inhaled tobramycin (TOBI): a review of its use in the management of *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients with cystic fibrosis. *Drugs.* 2003;63:2501-20.
88. Clavel A, Boulamery A, Bosdure E, Luc C, Lanteaume A, Gorincour G, et al. Nebulisers comparison with inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2006;11:265-7.
89. Coates AL, MacNeish CF, Meisner D, Kelemen S, Thibert R, MacDonald J, et al. The choice of jet nebulizer, nebulizing flow, and addition of albuterol affects the output of tobramycin aerosols. *Chest.* 1997;111:1206-12.
90. Cole PJ. The role of nebulized antibiotics in treating serious respiratory infections. *J Chemother.* 2001;13:354-62.
91. Crowther Labiris NR, Holbrook AM, Chrystyn H, Macleod SM, Newhouse MT. Dry powder versus intravenous and nebulized gentamicin in cystic fibrosis and bronchiectasis. A pilot study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1711-6.
92. Diot P, Gagnadoux F, Martin C, Ellataoui H, Furet Y, Breteau M, et al. Nebulization and anti-*Pseudomonas aeruginosa* activity of colistin. *Eur Respir J.* 1997;10:1995-8.
93. Dodd ME, Abbott J, Maddison J, Moorcroft AJ, Webb AK. Effect of tonicity of nebulised colistin on chest tightness and pulmonary function in adults with cystic fibrosis. *Thorax.* 1997;52:656-8.
94. Doull IJ. Recent advances in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2001;85:62-6.
95. Edson RS, Brey RH, McDonald TJ, Terrell CL, McCarthy JT, Thibert JM. Vestibular toxicity due to inhaled tobramycin in a patient with renal insufficiency. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:1185-91.
96. Stead RJ, Hodson ME, Batten JC. Inhaled ceftazidime compared with gentamicin and carbenicillin in older patients with cystic fibrosis infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Br J Dis Chest.* 1987;81:272-9.
97. Wall MA, Terry AB, Eisenberg J, McNamara M, Cohen R. Inhaled antibiotics in cystic fibrosis. *Lancet.* 1983;1:1325.
98. Moss RB. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2002;121:55-63.
99. Ryan G, Mukhopadhyay S, Singh M. Nebulised anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD001021.
100. Wood DM, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD004197.
101. Barker AF, Couch L, Fiel SB, Gotfried MH, Ilowite J, Meyer KC, et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:481-5.
102. Caballero E, Drobnic ME, Pérez MT, Manresa JM, Ferrer A, Orriols R. Anti-*Pseudomonas aeruginosa* antibody detection in patients with bronchiectasis without cystic fibrosis. *Thorax.* 2001;56:669-74.
103. Drobnic ME, Sune P, Montoro JB, Ferrer A, Orriols R. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Pharmacother.* 2005;39:39-44.
104. Orriols R, Roig J, Ferrer J, Sampol G, Rosell A, Ferrer A, et al. Inhaled antibiotic therapy in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *Respir Med.* 1999;93:476-80.
105. Nakamura S, Yanagihara K, Morinaga Y, Ohno H, Higashiyama Y, et al. Case reports of the treatment with tobramycin solution for inhalation in severe bronchiectasis patients continuous infection of *Pseudomonas aeruginosa*. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2005;43:41-7.
106. Geller DE, Pitlick WH, Nardella PA, Tracewell WG, Ramsey BW. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. *Chest.* 2002;122:219-26.

107. Sethi S, Maloney J, Grove L, Wrona C, Berenson CS. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:991-8.
108. Bush A, Rubin BK. Macrolides as biological response modifiers in cystic fibrosis and bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2003;24:737-48.
109. Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides – an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:10-21.
110. Baumann U, King M, App EM, Tai S, König A, Fischer JJ, et al. Long term azithromycin therapy in cystic fibrosis patients: a study on drug levels and sputum properties. *Can Respir J.* 2004;11:151-5.
111. Bell SC, Senini SL, McCormack JG. Macrolides in cystic fibrosis. *Chron Respir Dis.* 2005;2:85-98.
112. Clement A, Tamalet A, Le RE, Ravilly S, Fauroux B, Jais JP. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax.* 2006;61: 895-902.
113. Conway SP, Brownlee KG, Denton M, Peckham DG. Antibiotic treatment of multidrug-resistant organisms in cystic fibrosis. *Am J Respir Med.* 2003;2:321-32.
114. Dinwiddie R. Anti-inflammatory therapy in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2005;4 Suppl 2:45-8.
115. Doull IJ. Recent advances in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2001;85:62-6.
116. Ferrara G, Losi M, Franco F, Corbetta L, Fabbri LM, Richeldi L. Macrolides in the treatment of asthma and cystic fibrosis. *Respir Med.* 2005;99:1-10.
117. Gaylor AS, Reilly JC. Therapy with macrolides in patients with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy.* 2002;22:227-39.
118. Maiz CL, Canton MR. Tratamiento con azitromicina en fibrosis quística. *Med Clin (Barc).* 2004;122: 311-6.
119. Majima Y. Clinical implications of the immunomodulatory effects of macrolides on sinusitis. *Am J Med.* 2004;117 Suppl 9A:20-5.
120. Pechere JC. New perspectives on macrolide antibiotics. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;18 Suppl 1:93-7.
121. Peckham DG. Macrolide antibiotics and cystic fibrosis. *Thorax.* 2002;57:189-90.
122. Southern KW, Barker PM, Solis A. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;CD002203.
123. Spencer D. Macrolide antibiotics in diffuse panbronchiolitis and in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1998;11:1428.
124. Swords WE, Rubin BK. Macrolide antibiotics, bacterial populations and inflammatory airway disease. *Neth J Med.* 2003;61: 242-8.
125. Tonelli MR, Aitken ML. New and emerging therapies for pulmonary complications of cystic fibrosis. *Drugs.* 2001;61: 1379-85.
126. Wolter JM, Seeney SL, McCormack JG. Macrolides in cystic fibrosis: is there a role? *Am J Respir Med.* 2002;1:235-41.
127. Imamura Y, Yanagihara K, Mizuta Y, Seki M, Ohno H, Higashiyama Y, et al. Azithromycin inhibits MUC5AC production induced by the *Pseudomonas aeruginosa* autoinducer N-(3-oxododecanoyl) homoserine lactone in NCI-H292 cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:3457-61.
128. Garey KW, Alwani A, Danziger LH, Rubinstein I. Tissue reparative effects of macrolide antibiotics in chronic inflammatory sinopulmonary diseases. *Chest.* 2003;123:261-5.
129. Hendershot EF. Fluoroquinolones. *Infect Dis Clin North Am.* 1995;9:715-30.
130. Drenkard E, Ausubel FM. *Pseudomonas* biofilm formation and antibiotic resistance are linked to phenotypic variation. *Nature.* 2002;416:740-3.
131. Starner TD, Zhang N, Kim G, Apicella MA, McCray PB Jr. *Haemophilus influenzae* forms biofilms on airway epithelia: implications in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174:213-20.
132. Look DC, Chin CL, Manzel LJ, Lehman EE, Humlicek AL, Shi L, et al. Modulation of airway inflammation by *Haemophilus influenzae* isolates associated with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:482-3.
133. Majtan V, Hybenova D. Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* alginate expression by subinhibitory concentrations of antibiotics. *Folia Microbiol (Praha).* 1996;41:61-4.
134. Everard ML, Sly P, Brenan S, Ryan G. Macrolide antibiotics in diffuse panbronchiolitis and in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 1997;10:2926.
135. Equi AC, Davies JC, Painter H, Hyde S, Bush A, Geddes DM, et al. Exploring the mechanisms of macrolides in cystic fibrosis. *Respir Med.* 2006;100:687-97.
136. Hansen CR, Pressler T, Koch C, Hoiby N. Long-term azitromycin treatment of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection; an observational cohort study. *J Cyst Fibros.* 2005;4:35-40.
137. Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides – an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:10-21.
138. Asgrimsson V, Gudjonsson T, Gudmundsson GH, Baldursson O. Novel effects of azithromycin on tight junction proteins in human airway epithelia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50: 1805-12.
139. Jaffe A, Bush A. Anti-inflammatory effects of macrolides in lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 2001;31:464-73.
140. Kohara T, Susa R, Tanabe Y, Tsukada H, Suzuki E, Shimojyo F. Sino-bronchial syndrome progressed to respiratory failure despite minimal-dose macrolide therapy. *Jpn J Antibiot.* 2003;56 Suppl A:9-11.
141. Le BM. Antibiotic strategy in bronchiectasis in children (mucoviscidosis excepted). *Rev Pneumol Clin.* 2001;57:S18-S21.
142. Mazieres J. Antibiotic strategies in bronchiectasis of adults. *Rev Pneumol Clin.* 2001;57:S21-S5.
143. Rubin BK, Henke MO. Immunomodulatory activity and effectiveness of macrolides in chronic airway disease. *Chest.* 2004;125: 70S-8S.
144. Vila-Justribo M, Dorca-Sargatal J, Bello-Dronda S. Bronquiectasias y macrólidos. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:206.
145. Martínez García MA. Bronquiectasias: ¿todavía una enfermedad huérfana? *Arch Bronconeumol.* 2005;41:407-9.
146. Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Gorordo I, Sañudo C, Bilbao A. Evaluación de la práctica clínica en los pacientes ingresados por neumonía adquirida en la comunidad durante un período de 4 años. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:283-9.
147. Luna CM, Monteverde A, Rodríguez A, Apeztegui C, Zabert G, Ilutovich S, et al. Neumonía intrahospitalaria: guía clínica aplicable a Latinoamérica preparada en común por diferentes especialistas. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:439-56.
148. Menendez R, Torres A, Zalacain R, Aspa J, Martín-Villasclaras JJ, Borderías L, et al. Guidelines for the Treatment of Community-acquired Pneumonia. Predictors of Adherence and Outcome. *Neumofail group.* *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172: 757-62.
149. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffne W, Craig AS, Hadler, J, Reinhold A, et al, for Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Effect of Introduction of the Pneumococcal Conjugate Vaccine on Drug-Resistant Streptococcus pneumoniae. *N Engl J Med.* 2006;354:1455-63.