

Moxifloxacino frente a amoxicilina en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en América Latina. Resultados de un ensayo clínico multicéntrico

J.R. Jardim^a, G. Rico^b, C. de la Roza^c, E. Obispo^d, J. Urueta^e, M. Wolff^f, M. Miravittles^g y Grupo de Estudio Latinoamericano CAP 5*

^aUniversidade Federal de Sao Paulo. Sao Paulo. Brasil.

^bCentro Médico Nacional La Raza. Ciudad de México. México.

^cInstitut Clínic de Pneumologia i Cirurgia Toràcica. IDIBAPS. Hospital Clínic. Barcelona. España.

^dHospital General Tijuana. Tijuana. México.

^eINER. Ciudad de México. México.

^fFundación Arriarán. Santiago de Chile. Chile.

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una infección frecuente y con una alta morbilidad, por lo que es importante disponer de datos relativos a su etiología y la susceptibilidad a antibióticos en diversas áreas geográficas. En el presente trabajo se recoge la experiencia en 5 países de América Latina participantes en un ensayo clínico internacional que evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con moxifloxacino o amoxicilina, ambos durante 10 días, en pacientes con sospecha de NAC por neumococo. Se detallan los gérmenes aislados, los patrones de sensibilidad a los antibióticos y los resultados clínicos y microbiológicos obtenidos.

Se incluyó a un total de 84 pacientes, de los cuales 70 (83,3%) fueron evaluables para determinar la eficacia y seguridad al final del periodo de tratamiento. Se aislaron grampositivos en muestras de 29 pacientes (80,5%), *Streptococcus pneumoniae* en 28 casos (77,7%) y gramnegativos en 7 (19,4%), siendo el aislamiento más común *Haemophilus influenzae* en tres pacientes (8,3%). Se documentó la presencia de microorganismos atípicos en 18 de 70 pacientes (25%), sobre todo *Mycoplasma pneumoniae* (n = 11) y en 6 casos (8,5%) la infección fue mixta. Diez cepas de *S. pneumoniae* (35,7%) demostraron ser susceptibles a la penicilina, dos (7,1%) mostraron alta resistencia y 16 (57,1%), resistencia intermedia. La tasa de éxito clínico en la visita final del tratamiento fue del 94,1% para el moxifloxacino y del 91,7% para la amoxicilina.

Los resultados del presente estudio demuestran una elevada prevalencia de *S. pneumoniae* con susceptibilidad reducida a la penicilina en pacientes con NAC en América Latina. Así mismo se encontró una elevada incidencia de gérmenes atípicos y un 8,6% de los pacientes presentó una infección mixta. Estos datos deben valorarse al establecer las pautas de tratamiento empírico para la NAC en América Latina.

Palabras clave: Neumonía. Tratamiento. Antibióticos. Resistencia. Neumococo.

*El resto de los integrantes del Grupo de Estudio Latinoamericano CAP 5 se presenta en el anexo.

El presente estudio ha sido financiado por Bayer AG.

Correspondencia: Dr. M. Miravittles.
 Servicio de Neumología (UVIR, escalera 2, planta 3). Hospital Clínic.
 Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
 Correo electrónico: marc@clinic.ub.es

Recibido: 30-9-2002; aceptado para su publicación: 29-4-2003.

A Comparison of Moxifloxacin and Amoxicillin in the Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Latin America: Results of a Multicenter Clinical Trial

Since community-acquired pneumonia (CAP) is a common disease with a high morbidity rate, it is important to obtain information concerning its etiology and susceptibility to antibiotics across different geographic areas. This study presents data obtained in 5 Latin American counties in the course of an international clinical trial that evaluated the efficacy and safety of treatment with either moxifloxacin or amoxicillin administered for 10 days to patients suspected of having CAP caused by a pneumococcal infection. Details are given of the pathogens identified, the patterns of sensitivity to antibiotics observed, and the clinical and microbiological results obtained.

A total of 84 patients were studied, of whom 70 (83.3%) were evaluated at the end of the trial to determine the efficacy and safety of the treatment received. Gram-positive bacteria were found in samples from 29 patients (80.5%). The pathogen was *Streptococcus pneumoniae* in 28 of those cases (77.7%). Gram-negative bacteria were found in 7 patients (19.4%), the most common being *Haemophilus influenzae* in 3 patients (8.3%). The presence of atypical microorganisms was detected in 18 of the 70 patients (25%), mainly *Mycobacterium pneumoniae* (n=11), and in 6 cases (8.5%) the infection was mixed. Ten strains of *S. pneumoniae* (35.7%) were shown to be susceptible to penicillin, 2 (7.1%) were highly resistant, and 16 (57.1%) showed moderate resistance. The clinical success rate at the final visit after treatment was 94.1% for moxifloxacin and 91.7% for amoxicillin. The results of this trial demonstrate a high prevalence of *S. pneumoniae* with reduced susceptibility to penicillin in patients with CAP in Latin America. It also revealed a high incidence of atypical pathogens and mixed infection in 8.6% of patients. This information should be taken into account when establishing protocols for empirical treatment of CAP in Latin America.

Key words: Pneumonia. Treatment. Antibiotics. Resistance. *Pneumococcus*.

Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una infección frecuente y con una alta morbilidad. No es posible conocer su incidencia con exactitud, ya que no es una enfermedad de declaración obligatoria, aunque se estima que puede oscilar entre 1,6 y 13,4 por cada 1.000 habitantes¹⁻⁴. Al tener una elevada morbimortalidad y suponer un alto coste para los servicios de salud en todos los países, el tratamiento prescrito debe ser tan efectivo como sea posible. Sin embargo, las estrategias de tratamiento recomendadas en las guías y normativas de distintas sociedades internacionales son muy controvertidas y difíciles de estandarizar en todos los pacientes y en las diversas situaciones geográficas⁵⁻⁸. Uno de los principales motivos para modificar los regímenes de tratamiento empírico establecidos para la NAC se relaciona con la variación en los patrones de susceptibilidad de los patógenos más comunes, particularmente *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Hay relativamente pocos estudios en América Latina sobre la etiología y los patrones de susceptibilidad antibiótica en la NAC. En dos estudios realizados en Brasil y Argentina se observó una elevada prevalencia de gérmenes atípicos^{9,10}. También destaca que los escasos datos existentes sobre resistencias indican que la resistencia del neumococo a la penicilina alcanza el 25%¹¹.

Es importante disponer de datos relativos a la etiología de la NAC y la susceptibilidad a antibióticos en diversas áreas geográficas, así como conocer la eficacia de los nuevos antibióticos en este contexto. El presente trabajo recoge la experiencia en 5 países de América Latina participantes en un ensayo clínico internacional que evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con moxifloxacino o con amoxicilina, ambos durante 10 días, en pacientes adultos con sospecha de NAC por neumococo. En el presente trabajo se presentan los gérmenes patógenos aislados, así como su patrón de sensibilidad a los antibióticos tradicionales.

Método

Diseño del estudio

Se trata de un estudio prospectivo, multicéntrico, multinacional, controlado, aleatorio y doble ciego realizado en 20 países y 82 centros para investigar de forma comparativa la eficacia y seguridad del moxifloxacino frente a la amoxicilina en el tratamiento de pacientes adultos con sospecha de neumonía neumocócica adquirida en la comunidad. La metodología del estudio ha sido publicada recientemente¹². En el presente trabajo se detallan los gérmenes aislados, los patrones de sensibilidad a los antibióticos y los resultados clínicos y microbiológicos obtenidos en los centros de América Latina. Los países participantes fueron: México, con 7 centros, y Chile, Argentina, Uruguay y Brasil, con un centro cada uno. Los pacientes elegibles para el estudio fueron aleatorizados para recibir uno de los siguientes tratamientos durante 10 días: 400 mg de moxifloxacino (tabletas) una vez al día o 500 mg de amoxicilina (dos cápsulas tres veces al día); los pacientes fueron tratados en hospitalización o de forma ambulatoria de acuerdo con los criterios de cada uno de los investigadores.

Este estudio se realizó con la aprobación de los comités éticos de cada uno de los países participantes. Se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente antes de entrar en el estudio.

Población del estudio

Se incluyó en el estudio a pacientes adultos, mayores de 18 años, con sospecha de NAC por neumococo. Para calificar a los pacientes con NAC debían tener fiebre (temperatura central > 38,5 °C o temperatura oral > 38,0 °C), evidencia radiológica de neumonía y por lo menos uno de los siguientes criterios: esputo purulento, disnea/taquipnea (> 20 respiraciones/min) y/o datos auscultatorios indicativos de consolidación pulmonar. Para sospechar etiología neumocócica, el paciente debía presentar al menos dos de los criterios siguientes: inicio rápido de los síntomas (≤ 48 h), fiebre elevada (temperatura rectal ≥ 39 °C o temperatura oral $\geq 38,5$ °C) acompañada de temblor o escalofríos, dolor torácico de carácter pleurítico, radiografía de tórax que mostrara un infiltrado o la presencia de cocos grampositivos en la tinción directa del esputo^{13,14}.

Los pacientes se excluyeron del estudio si presentaban una historia de hipersensibilidad a las quinolonas o penicilinas; historia previa de tendinopatía asociada a quinolonas; sospecha de neumonía por aspiración; pacientes con infección respiratoria grave que requiriese antibióticos parenterales o apoyo ventilatorio mecánico; pacientes con enfermedad concomitante capaz de interferir con el curso clínico de la neumonía; neutropenia con recuento inferior a 1.000 células/ μ l; pacientes con sida y recuento de CD4 inferior a 200 μ l. También se excluyó a los pacientes con deterioro significativo de la función renal (creatinina sérica > 3,0 mg/dl [> 265 μ mol/l]); enfermedad hepática (alaninoaminotransferasa, aspartatoaminotransferasa o bilirrubina basales tres veces por encima del límite superior normal); insuficiencia cardíaca grave; diagnóstico de enfermedad que amenazara la vida con una expectativa de vida inferior a dos meses; embarazo o mujeres en las cuales no pudiera excluirse el embarazo o lactancia, y pacientes hospitalizados durante más de 48 h antes del inicio de la neumonía.

También se excluyó a los pacientes tratados con antibióticos sistémicos para el episodio actual de neumonía durante más de 24 h antes de la inclusión en el estudio; pacientes que hubieran recibido un fármaco en investigación en los últimos tres meses; pacientes con QT prolongado en el electrocardiograma o en tratamiento con medicamentos que prolongan el QT, como la amiodarona, el sotalol, la disopiramida, la quinina, la procainamida y la terfenadina.

Desarrollo del estudio

Los pacientes se evaluaron al entrar en el estudio (visita 1), 3-5 días después del inicio del tratamiento (visita 2) y 3-5 días (días 13-15; visita 3) y 20-28 días (días 31-38; visita 4) después de finalizar el tratamiento.

La decisión de la hospitalización correspondía al investigador. Las reacciones adversas se registraban en cada visita y fueron clasificadas por el investigador en función de la gravedad y por su relación con la medicación del estudio.

Microbiología

Se obtuvieron dos muestras de sangre de todos los pacientes para hemocultivos antes de iniciar el tratamiento. En la visita 1 también se obtuvieron muestras de las secreciones broncopulmonares para cultivo; una muestra de esputo o material bronquial se obtuvo por uno de los siguientes métodos: lavado broncoalveolar (BAL) o muestra de cepillo protegido con catéter telescópico (CP), aspirado transtraqueal (ATT) u obtención de líquido pleural con aspiración del derrame.

Se realizó tinción de Gram en todas las muestras de esputo y en todas las muestras o especímenes bronquiales. La calidad del esputo y de los aspirados naso y endotraqueales se evaluó citológicamente mediante la observación con objetivo de bajo aumento ($\times 100$) y sólo las muestras con más de 25 leucocitos y menos

de 10 células epiteliales por campo se consideraron aptas para cultivo. En una colonia mixta, se requirió un recuento de 10^6 unidades formadoras de colonias (ufc)/ml o más para distinguir los contaminantes de los microorganismos considerados causantes de neumonía. Los puntos de corte cuantitativos para evaluar los cultivos obtenidos por expectoración y aspirado transtraqueal fueron de 10^6 ufc/ml, y para BAL y muestra de cepillo protegido con catéter telescópico de 10^4 ufc/ml y 10^3 ufc/ml, respectivamente.

La susceptibilidad a los antibióticos (valores de concentración inhibitoria mínima [CIM]-90) se determinó para gérmenes grampositivos y gramnegativos con la prueba "E" (AB Biodisk; Solna, Suecia) tanto para el moxifloxacino y la amoxicilina como para la claritromicina, cefuroxima y amoxicilina-ácido clavulánico.

Se obtuvieron muestras de sangre y orina en la visita 1 para la detección del antígeno de neumococo por contraelectroforesis. Se realizaron pruebas serológicas frente a *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittacci* y *Coxiella burnetii* en muestras de sangre obtenidas en las visitas 1 y 4. Todas las pruebas serológicas se realizaron en un laboratorio central de referencia (Glarif Cerba, Baillet en France, Francia).

Análisis de eficacia

Todos los pacientes que entraron en el estudio y que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio fueron evaluables como pacientes en intención de tratamiento (PIT). Los pacientes a los que se administró medicación del estudio durante un mínimo de 48 h (en el caso de fallo clínico) o los 5 días completos (en el caso de éxito clínico) fueron incluidos en la población evaluable (PE). El análisis de eficacia se desarrolló en ambas poblaciones.

La evaluación de los parámetros de eficacia primaria en la respuesta clínica se observó en los días 3-5 después de completar el tratamiento (visita 3). Se consideró curación cuando hubo desaparición de los signos y síntomas agudos relacionados con la infección, o mejoría suficiente hasta el punto de no requerir tratamiento antibiótico adicional o alternativo, y se consideró fracaso la disminución insuficiente de los signos y síntomas de infección de modo que el paciente requiriese tratamiento antibiótico adicional o alternativo, o la muerte como consecuencia del diagnóstico primario (neumonía). Se consideró como indeterminado aquel paciente sin posibilidad de evaluación clínica (retiro prematuro menos de dos días de tratamiento, paciente no disponible para valoración, etc.). Los fracasos tempranos (en la visita 2) se clasificaron también como fallos en las visitas 3 y 4, y los fracasos en la visita 3 también se consideraron fracasos en la visita 4.

El éxito clínico se definió como curación en la PE y en la PIT. El fracaso clínico en la PE se definió como fallo o recaída (resolución inicial o resolución parcial de los síntomas y signos clínicos durante el período del estudio pero con recurrencia de la clínica que hacía que requiriera nuevo tratamiento antibiótico en los 21-28 días después del período de administración del fármaco del estudio). El fracaso clínico en la PIT se definió como fallo-recaída, indeterminado o datos de eficacia perdidos.

Los pacientes con al menos un germen causal identificado en un cultivo pretratamiento adecuado y con una apropiada evaluación bacteriológica postratamiento se incluyeron en la población de pacientes microbiológicamente válidos. También se consideró infección la documentación de un patógeno en los hemocultivos, la detección del antígeno del neumococo en suero u orina, especialmente si estaba asociado a cultivo positivo, y, en el caso de patógenos atípicos, la elevación por 4 en el título de anticuerpos o más de 64 para *L. pneumophila*, o título IgM por inmunofluorescencia superior a 8 para *M. pneumoniae*, IgG mayor de 128 para *L. pneumophila* y *C. pneumoniae* o superior a 64 para

M. pneumoniae.

La respuesta bacteriológica se clasificó como erradicación (patógeno inicial ausente durante o después del tratamiento), erradicación presumible (obtención de la muestra imposible debido a una mejora clínica que hacía imposible la producción de esputo), persistencia (aislamiento de nuevo del germen causal durante o después de finalizar el tratamiento), persistencia presumible (fracaso clínico sin que se realizara un cultivo de control) o sobreinfección (aislamiento de un nuevo patógeno durante o al finalizar el tratamiento, que se asociara con una recurrencia de los signos clínicos y un nuevo infiltrado radiológico).

El éxito bacteriológico al final del tratamiento (visita 3) y en el seguimiento (visita 4) se definió como la erradicación o la erradicación presumible. El fracaso bacteriológico en la visita 3 se definió como la persistencia, persistencia presumible o sobreinfección, y en la visita 4, como la persistencia, persistencia presumible, erradicación con reinfección (erradicación del germen causal inicial en la visita 3, pero con reaislamiento de un nuevo patógeno antes o en la visita 4 y asociado con recaída clínica) o erradicación con recurrencia (erradicación del germen causal inicial en la visita 3, pero con reaislamiento del mismo patógeno antes o en la visita 4 y asociado con recaída clínica).

Análisis de seguridad

Todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio fueron evaluables en el análisis de seguridad. Las evaluaciones de seguridad se desarrollaron durante todo el período del estudio (de la visita 1 a la 4).

Resultados

Pacientes

Se incluyó a un total de 84 pacientes procedentes de los 5 países de América Latina participantes, de los cuales 70 (83,3%) fueron evaluables para eficacia y seguridad al final del período de tratamiento (visita 3), 34 del grupo tratado con moxifloxacino y 36 del grupo tratado con amoxicilina. Un total de 37 pacientes (52,8%) fueron hospitalizados, 17 en el grupo de moxifloxacino y 20 en el de amoxicilina. Las características de los pacientes se presentan en la tabla I.

Identificación de patógenos

Se cultivaron organismos causales pretratamiento en 36 de los 70 pacientes evaluables (51,4%), distribuyéndose 19 en el grupo tratado con moxifloxacino y 17 en el tratado con amoxicilina. Se cultivaron gérmenes grampositivos en muestras de 29 pacientes (80,5%). *S. pneumoniae* se cultivó en las muestras de 28 pacientes (77,7%). Se cultivaron gérmenes gramnegativos en muestras de 7 pacientes (19,4%), siendo el aislamiento más común el de *H. influenzae* en tres pacientes (8,3%). No hubo aislamientos mediante hemocultivo (tabla II).

Las determinaciones serológicas fueron positivas para microorganismos atípicos en 18 de los 70 pacientes evaluables (25%), sobre todo *M. pneumoniae* (n = 11).

Se encontraron infecciones mixtas, definidas como la presencia de una serología positiva para microorganismos atípicos y el aislamiento mediante cultivo positivo pretratamiento de un agente causal, en 6 pacientes (8,5%).

En cuanto a la etiología neumocócica, 28 de los 70 pa-

TABLA I
Características basales (pacientes en intención de tratamiento)

Características	Moxifloxacino (%), (n = 39)	Amoxicilina (%), (n = 45)
Demográficos		
Edad (años)	51,9 (21,8)	48,6 (19,6)
Edad > 65	11 (28,2)	14 (31,1)
Varones/mujeres	21 / 18	22 / 23
Peso (kg)	67,2 (13,9)	63,8 (15,6)
Fumador o ex fumador	21 (53,8)	27 (60)
Signos y síntomas		
Temperatura (°C)	38,4 (0,33)	38,6 (0,49)
Disnea		
No	6 (15,3)	9 (20,0)
Leve	16 (41)	13 (28,8)
Moderada	14 (35,9)	19 (42,2)
Grave	3 (7,6)	4 (8,8)
Tos		
No	0 (0)	0 (0)
Leve	4 (10,2)	5 (11,1)
Moderada	25 (64,1)	27 (60)
Grave	10 (25,6)	13 (28,8)
Producción de esputo		
Mucoide	5 (12,8)	5 (11,1)
Mucopurulento	16 (41)	19 (42,2)
Purulento	16 (41)	20 (44,4)
No	2 (5,1)	1 (2,2)
Radiología de tórax		
Infiltrado unilateral	32 (82)	39 (86,6)
Más de un lóbulo afectado	3 (7,6)	3 (6,6)
Derrame pleural	1 (2,5)	1 (2,2)

cientes evaluables (40%) tenían neumonía neumocócica probada, que se demostró por cultivo positivo de esputo en 27 y por aislamiento en BAL en un caso. En las 28 cepas de *S. pneumoniae* se realizaron pruebas de susceptibilidad a la penicilina. Según los puntos de corte de susceptibilidad a la penicilina utilizados tradicionalmente, 10 cepas (35,7%) demostraron ser susceptibles a la penicilina (CIM < 0,1 mg/ml), dos (7,1%) presentaron alta resistencia a la penicilina (CIM > 1 µg/ml) y 16 (57,1%), resistencia intermedia (CIM entre 0,1 y 1 µg/ml) (tablas III y IV). No obstante, ninguna cepa de *S. pneumoniae* presentó resistencia a la penicilina definida por el nuevo criterio del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) (CIM > 4 µg/ml)¹⁵. Los dos grupos de tratamiento fueron comparables de acuerdo con los hallazgos bacteriológicos iniciales. Respecto a los macrólidos, 4 cepas (14,3%) mostraron una CIM mayor de 2 µg/ml para la claritromicina y una de ellas una CIM superior a 8 µg/ml. No hubo diferencias en el porcentaje de cepas con susceptibilidad disminuida a antibióticos entre pacientes hospitalizados y no hospitalizados.

Eficacia

La tasa de éxito clínico en la población evaluable en la visita 3 (final del tratamiento) fue del 94,1% para el moxifloxacino y del 91,7% para la amoxicilina, y en la visita 4 o de seguimiento fue del 91,2% para el moxifloxacino y del 85,7% para la amoxicilina. En los PIT la tasa de éxito clínico en la visita 3 fue del 91,9% de los pacientes tratados con moxifloxacino y del 85,4% en los tratados con

TABLA II
Aislamientos en pacientes válidos para la evaluación microbiológica. Agentes basales

Agente causal	Moxifloxacino (n = 34)	Amoxicilina (n = 36)	Total (n = 70)
Grampositivos			
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	1	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	15	13	28
Gramnegativos			
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	1	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	2
Gérmenes atípicos			
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	3/34	8/36	11/70
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0	0	0
<i>Legionella pneumophila</i>	1/34	0/36	1/70
<i>Coxiella burnetii</i>	0	0	0
Infección mixta*	2/34	4/36	6/70

Se aislaron 19 patógenos en el grupo tratado con moxifloxacino y 17 en el grupo que recibió amoxicilina.

*Infección mixta: cultivo positivo pretratamiento y serología positiva contra gérmenes atípicos.

TABLA III
Susceptibilidad de *Streptococcus pneumoniae* a la penicilina. Pacientes con neumonía neumocócica probada

	Moxifloxacino	Amoxicilina	Total (%)
Por cultivo	15	13	28
Por antígeno	0	0	0
Susceptible			
a la penicilina (CIM < 0,1 µg/ml)	5	5	10 (35,7)
Resistencia alta			
a la penicilina (CIM > 1 µg/ml)	1	1	2 (7,1)
Resistencia intermedia			
a la penicilina (CIM = 0,1-1 µg/ml)	9	7	16 (57,1)

CIM: concentración inhibitoria mínima.

amoxicilina, y en la visita de seguimiento, del 89,2% para el moxifloxacino y del 84,2% para la amoxicilina (tabla V)

En la población evaluable, dos de 34 pacientes en el grupo tratado con moxifloxacino (5,9%) y tres de 36 pacientes en el grupo tratado con amoxicilina (8,3%) tuvieron un resultado clínico de fallo en la visita al final del tratamiento (visita 3). En los dos tratados con moxifloxacino no se aisló ningún patógeno; en cambio, de los tres tratados con amoxicilina, en dos se aislaron gérmenes (*S. epidermidis* [n = 1] y *H. influenzae* [n = 1]).

La tasa de éxito bacteriológico en la población evaluable al final del tratamiento y tras el seguimiento (visita 4) fue del 86,6% en el grupo tratado con moxifloxacino y del 84,6% en el grupo tratado con amoxicilina. La tasa de éxito bacteriológico al final del tratamiento (visita 3) fue del 88,2% para el moxifloxacino y del 87,5% para la amoxicilina (tabla VI).

El fallo bacteriológico (persistencia, persistencia presumible o persistencia con superinfección) al final del tratamiento y tras el seguimiento se dio en un 11,8 y un 13,3%, respectivamente, en el grupo tratado con moxiflo-

TABLA IV
Susceptibilidad *in vitro* de los microorganismos más frecuentes. Antibióticos probados en 28 aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*

Especie	Antibiótico	Número de cepas	CIM 90% (mg/l)	Intervalo CIM-90 (mg/l)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Moxifloxacino	28	0,5	0,032-0,75
	Amoxicilina	28	1	0,016-1,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	Moxifloxacino	4	0,25	0,032-0,25
	Amoxicilina	4	1	0,125-12,0

CIM: concentración inhibitoria mínima.

TABLA V
Respuesta clínica 3-5 días postratamiento. Variable primaria de eficacia. Población evaluable (válida por protocolo)

Evaluación clínica	Moxifloxacino (n = 34)	Amoxicilina (n = 36)
Visita 3 (fin de tratamiento)		
Éxito clínico	32 (94,12)	33 (91,67)
Fracaso clínico	2 (5,88)	3 (8,33)
Visita 4 (seguimiento)		
Éxito clínico	31 (91,18)	30 (85,71)
Fracaso clínico	3 (8,82)	5 (14,29)

Los datos se presentan como número de pacientes (%).

TABLA VI
Respuesta bacteriológica de los pacientes microbiológicamente válidos

Evolución 3-5 días postratamiento	Moxifloxacino (n = 17)	Amoxicilina (n = 16)
Éxito bacteriológico	15 (88,2%)	14 (87,5%)
Erradicación	1	0
Erradicación presumible	14	14
Fallo bacteriológico	2 (11,8%)	2 (12,5%)
Persistencia	0	1
Persistencia presumible	2	1
Visita de seguimiento	Moxifloxacino (n = 15)	Amoxicilina (n = 13)
Éxito bacteriológico	13 (86,7%)	11 (84,6%)
Fallo bacteriológico	2 (13,3%)	2 (15,4%)

xacino y en un 12,5 y un 15,3%, respectivamente, en el grupo tratado con amoxicilina. El tamaño de la muestra derivado del estudio en América Latina no aporta suficiente poder estadístico para realizar comparaciones de eficacia entre ambos grupos de tratamiento. La comparación para el total del estudio se ha descrito recientemente¹².

Los valores pretratamiento del CIM contra *S. pneumoniae* oscilaron entre 0,032 y 0,75 mg/l para el moxifloxacino y de 0,016 a 1,5 mg/l para la amoxicilina. En los casos de *H. influenzae* fueron de 0,032 a 0,25 mg/l para el moxifloxacino y de 0,125 a 12 mg/l para la amoxicilina.

Seguridad

Durante el tratamiento se produjeron reacciones adversas consideradas por el investigador como relacionadas (posible o probablemente) con la medicación del estudio en 27 de 39 pacientes (69,2%) en el grupo tratado con moxifloxacino y en 20 de 45 pacientes (44,4%) en el gru-

po tratado con amoxicilina.

El efecto adverso más frecuentemente registrado fueron las molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea) en el grupo tratado con moxifloxacino y las alteraciones en las pruebas de la función hepática en el grupo tratado con amoxicilina.

Los efectos adversos relacionados con la medicación en ambos grupos de tratamiento fueron, sobre todo, de carácter leve o moderado en intensidad y además se resolvieron posteriormente.

Se observaron efectos adversos de carácter grave relacionados con la medicación en dos pacientes del grupo tratado con amoxicilina (embolismo pulmonar y recaída de la neumonía) y en un paciente del grupo tratado con moxifloxacino que presentó isquemia miocárdica con fibrilación ventricular. Doce pacientes interrumpieron la medicación del estudio debido a un efecto adverso, 4 en el grupo tratado con moxifloxacino y 8 en el grupo tratado con amoxicilina. Dos pacientes, uno en cada grupo, murieron durante el estudio. Ninguna de estas muertes se consideró relacionada con la medicación del estudio.

Discusión

Los resultados del presente estudio demuestran una elevada prevalencia de *S. pneumoniae* con susceptibilidad reducida a la penicilina en pacientes con NAC en América Latina. Asimismo, un 8,6% de los pacientes presentaban una infección mixta. Estos resultados son relevantes para orientar el tratamiento empírico de la NAC en América Latina.

Una de las razones principales por las que el tratamiento de la NAC sigue siendo un reto para los médicos es la gran cantidad de organismos causales y sus patrones cambiantes de susceptibilidad a los diversos antibióticos. El tratamiento antibiótico de la NAC debe ser activo frente a los patógenos que se aíslan con mayor frecuencia y, sobre todo, frente a *S. pneumoniae*. Últimamente está adquiriendo una gran importancia la aparición de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina, no mediada por betalactamasas. Esta resistencia del neumococo a la penicilina es un problema mundial que ha ido aumentando en los últimos años de distinta manera según las áreas geográficas. Las tasas más altas de resistencia en Europa se han identificado en Francia, Hungría, España, Portugal e Islandia, donde llegan a representar el 50% de los aislamientos¹⁶⁻²⁵. En EE.UU. se pasó de un 3% de cepas resistentes en el año 1988 a un 32% en el año 1998²⁶. En América Latina las tasas de resistencia a la penicilina se cifran en alrededor del 25%, aunque en su mayoría se debe a una resistencia de tipo intermedio, con CIM entre 0,12 y 1 µg/ml¹¹.

Nuestros resultados confirman las altas tasas de resistencia a la penicilina, de modo que, de las 28 cepas de neumococo aisladas, 10 (35,7%) demostraron ser susceptibles a la penicilina y 18 (64,3%) resistentes; dos cepas (7,1%) mostraron alta resistencia a la penicilina y 16 (57,1%) resistencia intermedia. Es importante destacar que esta resistencia *in vitro* no se corresponde de forma directa con la respuesta clínica²⁷, por lo que el NCCLS modificó los puntos de corte de susceptibilidad a la penicilina en el año 2002 y los situó en 4 µg/ml¹⁵; ninguno de los neumococos aislados en el estudio presentó una CIM superior a 4 µg/ml.

La resistencia a la penicilina también implica, en ocasiones, resistencias cruzadas con otros antibióticos, como macrólidos, sulfamidas y cefalosporinas, de modo que la actividad de los nuevos macrólidos, como la claritromicina o la azitromicina, frente al neumococo con frecuencia se ve disminuida en las cepas que son resistentes a la penicilina.

El aumento de los patrones de resistencia de la mayoría de los organismos causales de NAC hace que sea necesaria la búsqueda de nuevos agentes antimicrobianos que puedan administrarse de forma empírica. El número de opciones terapéuticas disponibles se ha ampliado gracias al reciente desarrollo de fluorquinolonas con actividad frente a *S. pneumoniae*, que no se ve afectado por la resistencia a penicilinas o macrólidos^{28,29}. Las nuevas fluorquinolonas con acción frente al neumococo mantienen su actividad frente a *S. pneumoniae*, incluso contra cepas altamente resistentes a la penicilina, y dentro este grupo el moxifloxacino es el que presenta una mayor actividad *in vitro* frente al neumococo²⁸.

La mayoría de los estudios sobre etiología demuestra que *S. pneumoniae* sigue siendo la principal causa de NAC. La incidencia de otros patógenos varía estacional y geográficamente^{3, 30-34}. Los siguientes agentes causales en frecuencia son *L. pneumophila*³¹, *Klebsiella pneumoniae*³² y *H. influenzae*³². En algunas ocasiones, agentes virales y *C. pneumoniae* se han observado con mayor frecuencia que *S. pneumoniae*, especialmente en las series de pacientes tratados de forma ambulatoria^{34,35}.

En América Latina hay pocos estudios sobre la etiología de la NAC. En un estudio realizado en Brasil se ha observado que los "atípicos" de forma aislada o asociada pueden llegar a cerca del 50% al emplearse técnicas serológicas, incluyendo *Chlamydia sp.*⁹.

En lo referente a la etiología de la NAC, deben tenerse en cuenta las limitaciones de las pruebas diagnósticas, lo que da lugar a que en un 30-50% de los pacientes la etiología sea desconocida, aunque hay algunos estudios que revelan que la mayor parte de los casos en los que no hay un diagnóstico etiológico se debe a *S. pneumoniae*^{36,37}.

La población microbiológicamente válida para nuestro estudio fue de 36/84 pacientes (42,8%). Los patógenos encontrados con mayor frecuencia fueron *S. pneumoniae* (78%) seguido en frecuencia de *H. influenzae* (8,3%) y en tercer lugar fue *M. pneumoniae*.

El papel de los patógenos "atípicos" es muy controvertido, dado que su frecuencia como agentes causales de la NAC depende de las pruebas diagnósticas y de los criterios usados. El término aplicado de "atípico" está cayendo

en desuso, ya que el síndrome clínico causado por estos microorganismos no es distintivo, pero sí puede servir para referirse a un grupo de microorganismos (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *Legionella spp.*) más que a un cuadro clínico. Más importante es su carácter de organismos intracelulares en muchos casos, lo que limita la actividad de algunos antimicrobianos como los betalactámicos y la posibilidad de causar infecciones mixtas junto a bacterias clásicas con una frecuencia que oscila entre el 10 y el 40% de los casos según los estudios^{31,38,39}. Es difícil definir la importancia de estos gérmenes atípicos y si hace falta un tratamiento específico para ellos. Sin embargo, varios estudios han mostrado que tanto los pacientes hospitalizados como los tratados de forma ambulatoria tienen un curso clínico menos complicado si se usan macrólidos como parte de un régimen terapéutico, o si se usa una quinolona sola⁴⁰⁻⁴².

Las determinaciones serológicas fueron positivas para microorganismos atípicos en un 25% de los pacientes evaluables, sobre todo *M. pneumoniae* y *L. pneumophila*. Se encontraron infecciones mixtas, definidas como la presencia de una serología positiva para microorganismos atípicos y el aislamiento mediante cultivo positivo pretratamiento de un agente causal, en 6 pacientes (8,5%).

Los trabajos destinados a conocer la etiología y los patrones de resistencia en la NAC son imprescindibles para dirigir la terapia empírica. Las nuevas quinolonas como el moxifloxacino han demostrado ser al menos tan eficaces como los antibióticos de referencia en el tratamiento de la NAC^{12,13,43}.

Anexo

Integrantes del Grupo de Estudio Latinoamericano CAP 5: Abel Jasovich (Argentina), José R. Jardim (Brasil), Marcelo Wolff (Chile), José Alva, Ariel Estrada, Mayra Loera, Juan Morales, Gerardo Rico, Enrique Obispo y Juan Urueta (México), y Homero Bagnulo (Uruguay).

BIBLIOGRAFÍA

1. Macfarlane J. An overview of community-acquired pneumonia with lessons learned from the British Thoracic Society study. *Semin Respir Infect* 1994;9:153-65.
2. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1994; 18:501-5.
3. Almirall J, Morato I, Riera F, Verdaguer A, Priu R, Coll P, et al. Incidence of community-acquired pneumonia and *Chlamydia pneumoniae* infection: a prospective multicentre study. *Eur Respir J* 1993;6:14-8.
4. Almirall J, Bolibar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Resp J* 2000;15:157-63.
5. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730-54.
6. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001;56(Suppl 4):1-64.
7. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AV, Hyland RH, the Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. *Clin*

JARDIM JR, ET AL. MOXIFLOXACINO FRENTE A AMOXICILINA EN EL TRATAMIENTO DE LA NEUMONÍA AQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN AMÉRICA LATINA. RESULTADOS DE UN ENSAYO CLÍNICO MULTICÉNTRICO

- Infect Dis 2000;31:383-412.
8. Grupo de Trabajo de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Recomendaciones ALAT sobre neumonía adquirida en la comunidad. Arch Bronconeumol 2001;37:340-8.
 9. Rocha RT, Vital AC, Silva COS, Pereira CAC, Nakatani J. Neumonía adquirida na comunidade em pacientes tratados ambulatorialmente: aspectos epidemiológicos, clínicos e radiológicos das pneumonias atípicas e não atípicas. J Pneumol 2000;26:5-14.
 10. Luna CM, Famiglietti A, Absi R, Videla AJ, Nogueira FJ, Fuenzalida AD, et al. Community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and outcome at a teaching hospital in Argentina. Chest 2000;118:1344-54.
 11. Guzmán-Blanco M, Casellas JM, Sader HS. Bacterial resistance to antimicrobial agents in Latin America. The giant is awakening. Infect Dis Clin North Am 2000;14:67-81.
 12. Petitpretz P, Arvis P, Marel M, Moita J, Urueta J. CAP5 Moxifloxacin Study Group. Oral moxifloxacin vs high-dosage amoxicillin in the treatment of mild-to-moderate, community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. Chest 2001;119:185-95.
 13. Barlett JG, Breiman RF, Mandell LA. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America: community-acquired pneumonia in adults; guidelines for management. Clin Infect Dis 1998;26: 811-38.
 14. Bohte R, Hermans J. Early recognition of *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired pneumonia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996;15:201-5.
 15. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twelfth informational supplement. NCCLS 2002;22.
 16. Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *S. pneumoniae*: an overview. Clin Infect Dis 1992;15:77-83.
 17. Baquero F. Pneumococcal resistance to beta-lactam antibiotics: a global geographic overview. Microb Drug Resist 1995;1:115-20.
 18. Geslin P, Buu-Hoy A, Fremaux A. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an epidemiological survey in France 1970-1990. Clin Infect Dis 1992;15:95-8.
 19. Bedos JP, Chevret S, Chastang C, Geslin P, Regnier B. Epidemiological features of and risk factors for infection by *Streptococcus pneumoniae* strains with diminished susceptibility to penicillin: findings of a French survey. Clin Infect Dis 1996;22:63-72.
 20. Pallares R, Gudiol F, Linares J, Ariza J, Rufi G, Murgui L, et al. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacterial pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci. N Engl J Med 1987;317:18-22.
 21. Fenoll A, Martin Bourgon C, Muñoz R, Vicioso D, Casal J. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing systemic infections in Spain, 1979-1989. Rev Infect Dis 1991;13:56-60.
 22. García-Leoni ME, Cercenado E, Rodeno P, Bernaldo de Quiros JC, Martínez-Hernández D, Bouza E. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin: a prospective microbiological and clinical study. Clin Infect Dis 1992;14:427-35.
 23. Linares J, Pallares R, Alonso T, Perez JL, Ayats J, Gudiol F, et al. Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain (1979-1990). Clin Infect Dis 1992;15:99-105.
 24. Pallares R, Linares 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.
 25. Clavo-Sánchez AJ, Girón-González JA, López-Prieto D, Canueto-Quintero J, Sánchez-Porto A, Vergara-Campos A, et al. Multivariate analysis of risk factors for infection due to penicillin-resistant and multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a multicenter study. Clin Infect Dis 1997;24:1052-9.
 26. Felmingham D, Gruneberg RN. The Alexander Project 1996-1997: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections. J Antimicrob Chemother 2000;45:191-203.
 27. 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.
 28. Wise R, Honeybourne D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones in the respiratory tract. Eur Respir J 1999;14:221-9.
 29. Miravittles M. Moxifloxacin: an antibiotic designed for use in the community. Eur Respir Rev 2000;10:161-9.
 30. Research Committee of the British Thoracic Society and the Public Health Laboratory Service. Community acquired pneumonia in adults in British hospitals in 1982-1983; a survey of etiology, mortality, prognostic factors and outcome. Q J Med 1987;62:195-220.
 31. Blanquer J, Blanquer R, Borrás R, Nauffal D, Morales P, Menéndez R, et al. Aetiology of community acquired pneumonia in Valencia, Spain: a multicentre prospective study. Thorax 1991;46: 508-11.
 32. Marrie TJ, Durant H, Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study. Rev Infect Dis 1989;11:586-99.
 33. Feldman C, Ross S, Mahomed AG, Omar J, Smith C. The aetiology of severe community-acquired pneumonia and its impact on initial, empiric, antimicrobial chemotherapy. Respir Med 1995; 89:187-92.
 34. Melbye H, Berdal BP, Straume B, Russell H, Vorland L, Thacker WL. Pneumonia: a clinical or radiographic diagnosis? Etiology and clinical features of lower respiratory tract infection in adults in general practice. Scand J Infect Dis 1992;24:647-55.
 35. Almíral J, Mesalles E, Klamburg J, Parra O, Agudo A. Prognostic factors of pneumonia requiring admission to the intensive care unit. Chest 1995;107:511-6.
 36. Menéndez R, Córdoba J, De la Cuadra P, Cremades MJ, López-Hontagas JL, Salavert M, et al. Value of the polymerase chain reaction assay in noninvasive respiratory samples for diagnosis of community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1868-73.
 37. Ruiz-González A, Falguera M, Nogués A, Rubio-Caballero M. Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. Am J Med 1999;106:385-90.
 38. Sopena N, Sabria-Leal M, Pedro-Botet ML, Padilla E, Domínguez J, Morera J, et al. Comparative study of the clinical presentation of *Legionella pneumoniae* and other community-acquired pneumonias. Chest 1998;113:1195-200.
 39. Lieberman D, Schlaeffer F, Boldur I, Lieberman D, Horowitz S, Friedman MG, et al. Multiple pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia: a one year prospective study of 346 consecutive patients. Thorax 1996;51:179-84.
 40. Gleason PP, Kapoor WN, Stone RA, Lave JR, Obrosky DS, Schulz R, et al. Medical outcomes and antimicrobial costs with the use of the American Thoracic Society guidelines for outpatients with community-acquired pneumonia. JAMA 1997;278:32-9.
 41. Gleason PP, Meehan TP, Fine JM, Galusha DH, Fine MJ. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. Arch Intern Med 1999;159:2562-72.
 42. Stahl JE, Barza M, DesJardin J, Martin R, Eckman MH. Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on length of stay in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 1999;159:2576-80.
 43. Blondeau JM, Felmingham D. *In vitro* and *in vivo* activity of moxifloxacin against community respiratory tract pathogens. Clin Drug Invest 1999;18:57-8.