

Manteniendo la eficacia de las fluoroquinolonas: Revisión de los factores que influyen

W. Michael Scheld*

Experiencias previas de la resistencia antimicrobiana han destacado la importancia de la prescripción apropiada de estos agentes farmacoterapéuticos. La introducción de las fluoroquinolonas proporcionó nuevos y potentes fármacos dirigidos principalmente contra patógenos Gram negativos, mientras que los miembros más nuevos de esta clase muestran mayor actividad contra especies de Gram positivos, incluyendo *Streptococcus pneumoniae*. Aunque estos agentes son clínicamente eficaces contra una amplia gama de agentes infecciosos, la aparición de resistencia y las fallas clínicas asociadas han motivado el re-examen de su uso. El uso apropiado gira en torno a dos objetivos claves: 1) prescribir únicamente tratamiento antimicrobiano cuando es benéfico y 2) utilizar los agentes con actividad óptima contra los patógenos indicados. Los principios farmacodinámicos y las propiedades terapéuticas pueden aplicarse para alcanzar este último objetivo cuando se prescriben agentes que pertenecen a la clase de las fluoroquinolonas. Un enfoque dirigido enfatizando el "espectro correcto" de cobertura puede reducir el desarrollo de resistencia antimicrobiana y mantener la eficacia de la clase.

El desarrollo de resistencia a los agentes antimicrobianos y la aparición de patógenos multi-resistentes han generado preocupación mundial en la comunidad médica. Las infecciones causadas por bacterias resistentes se asocian a tasas mayores de hospitalización, mayor duración de la estancia hospitalaria, y tasas más elevadas de enfermedad y muerte (1,2). El costo anual estimado del tratamiento de las infecciones causadas por bacterias resistentes en Estados Unidos es de varios miles de millones de dólares (3).

La resistencia antimicrobiana se desarrolla cuando las bacterias están expuestas a un agente antimicrobiano y la

presión selectiva favorece el crecimiento del patógeno resistente. Para disminuir la presión selectiva, el tratamiento antibacteriano debe prescribirse únicamente en pacientes con infecciones bacterianas conocidas o sospechadas. El riesgo de resistencia puede reducirse más utilizando un agente antimicrobiano con actividad potente contra los patógenos sospechados en la dosis y frecuencia que maximice su eficacia.

Históricamente se han utilizado varios métodos para prescribir antibióticos para tratar la resistencia antimicrobiana. Un método es utilizar un antimicrobiano más nuevo y más potente en circunstancias en que ha aparecido resistencia a un agente anterior. Sin embargo, si los agentes más nuevos se usan en exceso o inapropiadamente, invariablemente se desarrollará resistencia al fármaco más nuevo. Por ejemplo, desde finales de la década de 1980 y principios de la década de 1990, la cef-tazidima, una cefalosporina de tercera generación, ha sido utilizada en forma generalizada contra patógenos Gram negativos, incluyendo *Pseudomonas*. Sin embargo, el uso indiscriminado llevó a disminución de la actividad contra las infecciones por Gram negativos y puede haber contribuido a la aparición de potentes β -lactamasas de amplio espectro entre las especies de *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, y otras especies de Gram negativos (4-7). Otro método para combatir la resistencia es continuar utilizando los agentes anteriores como elección de primera línea, en lugar de los fármacos más nuevos y más potentes, en un esfuerzo por preservar la actividad y eficacia de estos últimos. Los agentes más nuevos se reservan para infecciones causadas por cepas mutantes multi-resistentes. Sin embargo, al continuar aumentando la resistencia a los agentes de primera línea, aumentan los malos resultados y se incrementan los costos secundarios asociados a las fallas clínicas. Reservando los agentes más potentes para casos seleccionados, estos fármacos están cada vez más comprometidos por la aparición de mutantes seleccionadas por los compuestos menos potentes.

*Universidad de Virginia, Escuela de Medicina, Charlottesville, Virginia

PERSPECTIVAS

Un método diseñado para reducir la tasa de desarrollo de resistencia a los antibióticos es ciclar o rotar los antibióticos. Se ha utilizado con cierto éxito en unidades de cuidados intensivos (UCI), cuando una clase del fármaco se ha utilizado predominantemente por un periodo predefinido, generalmente 3 meses, seguido del uso de otra clase durante 3 meses. Aunque no utilizada en forma generalizada, la rotación ha sido usada con éxito por Kollef y col. (8). Un segundo método es el uso del tratamiento de combinación, en el que se aprovecha la acción aditiva o sinérgica de dos o más fármacos. En forma global, el potencial de resistencia se minimiza teóricamente con esta técnica ya que estos agentes son típicamente de diferentes clases de antimicrobianos, y se dirigen a diferentes sitios de la célula bacteriana. Finalmente, un método más dirigido utilizando los medicamentos que demuestran el mejor perfil farmacocinético y farmacodinámico contra los patógenos sospechados podría también reducir la resistencia antimicrobiana. El objetivo de este método es erradicar predeciblemente las bacterias en forma tal que no se seleccionen los clones resistentes.

La clase de las fluoroquinolonas se está utilizando empíricamente en un número cada vez mayor de pacientes porque se ha desarrollado resistencia a los agentes empíricos más tradicionales. Las fluoroquinolonas son activas contra un amplio rango de patógenos multi-resistentes ya que su mecanismo de acción es contra blancos moleculares diferentes al de las otras clases de antimicrobianos (9). Además, los mecanismos de resistencia a las fluoroquinolonas, salvo dos excepciones inusuales (10,11) son diferentes a casi todos los demás tipos de mecanismos de resistencia, ya que no son mediados por plásmidos ni por integrones.

Nosotros proponemos una estrategia para preservar la sensibilidad a esta importante clase de antimicrobianos. Se discute el uso apropiado y dirigido de la clase de las fluoroquinolonas y se analiza dentro del contexto de la actividad farmacocinética y farmacodinámica *in vitro*. Se describen los aspectos epidemiológicos y clínicos del uso de las fluoroquinolonas en un intento por identificar las estrategias de selección que optimicen los resultados. Finalmente, una vez que se ha seleccionado el tratamiento con fluoroquinolonas, se pueden utilizar estrategias basadas en evidencias acerca de la forma en que se puede utilizar esta clase de antimicrobianos para minimizar el desarrollo de resistencia al fármaco.

Diferenciación de las fluoroquinolonas: Perspectivas *in vitro*

Los miembros individuales de la clase de las fluoroquinolonas muestran diferentes espectros de actividad y perfiles farmacocinéticos. Las fluoroquinolonas de pri-

mera generación (p.ej., ciprofloxacina, ofloxacina, norfloxacina) son activas principalmente contra microorganismos Gram negativos y algunos Gram positivos. La fluoroquinolona de segunda generación, levofloxacina, es el L-isómero de la ofloxacina y tiene actividad un poco mejor contra Gram positivos. Sin embargo, los datos de sensibilidad muestran que la levofloxacina es menos potente que la ciprofloxacina contra patógenos Gram negativos, como *Pseudomonas aeruginosa* y ciertas enterobacteriáceas (12). Las fluoroquinolonas de tercera generación incluyen la moxifloxacina y la gatifloxacina y tienen una cobertura mejor contra Gram positivos, atípicos, y anaerobios, en comparación con las fluoroquinolonas de primera y segunda generación. En particular, estos nuevos representantes de la clase de las fluoroquinolonas tienen mayor actividad contra *Streptococcus pneumoniae*, un importante patógeno respiratorio (12).

En el Cuadro 1 se presenta la actividad relativa de estas fluoroquinolonas, expresada como CMI del 90% (CMI₉₀). La ciprofloxacina es la más activa de las fluoroquinolonas contra *P. aeruginosa*; las CMI típicas de la ciprofloxacina son de dos a ocho veces menores que las de levofloxacina o las quinolonas más nuevas como moxifloxacina y gatifloxacina (12-16). Las especies de enterobacteriáceas difieren también en su sensibilidad a las quinolonas (12). La ciprofloxacina es generalmente dos veces más activa contra *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* que la levofloxacina y la moxifloxacina (Cuadro 1).

Por el contrario, la ciprofloxacina (1.0-4.0 mg/L) y la levofloxacina (1.0-2.0 mg/L) no son tan activas contra *S. pneumoniae* como la moxifloxacina (0.06-0.25 mg/L) o la gatifloxacina (0.5-1.0 mg/L) (12-16). Una encuesta reciente realizada en Estados Unidos y Canadá mostró que la CMI₉₀ de la ciprofloxacina de 2 mg/L contra *S. pneumoniae* es idéntica a la de la levofloxacina pero mayor que la de la fluoroquinolona de tercera generación gatifloxacina (0.5 mg/L) (17). Además de la mejor actividad contra Gram positivos, las fluoroquinolonas de tercera generación tienen mejor actividad contra algunas especies anaerobias en comparación con las fluoroquinolonas de primera y segunda generación. Las MIC₉₀ para *Prevotella/ Porphyromonas*, *Fusobacterium* y *Peptostreptococcus* para levofloxacina son de 1.0-8.0, 1.0-8.0 y 4.0 mg/L, en comparación con la moxifloxacina (0.5-4.0, 0.125-4.0, y 0.5 mg/l), respectivamente (18). La actividad de las fluoroquinolonas más nuevas contra diversos microorganismos atípicos es también mejor. Por ejemplo, para *Mycoplasma pneumoniae*, las CMIs son de 1.0 mg/L y 0.5 mg/L para ciprofloxacina y levofloxacina, respectivamente, y de 0.125 mg/l para moxifloxacina y gatifloxacina (19).

Cuadro 1. Comparación de la actividad *in vitro*^a de cuatro fluoroquinolonas contra diversos patógenos^b

Fluoroquinolona	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i> ^c	<i>S. aureus</i> ^d	Ref
Ciprofloxacina	0.03	8	NR	4	0.5	12
	0.125-0.5	0.25-4	0.25	1-2	0.5-1	13
	0.016	8	0.06	4	0.5	14
	0.016	2	0.25	2	0.5	15
	0.25	4	0.06	2	1	16
Levofloxacina	NR	32	NR	2	0.25	12
	0.06 - < 0.5	0.5 - > 4	0.12-0.25	1-2	0.25	13
	0.03	32	0.13	2	0.25	14
	0.06	4	0.25	2	0.25	15
Moxifloxacina	0.12	16	0.12	1	0.5	16
	0.06	8	NR	0.25	0.06	12
	0.06-1	8	0.12-0.25	0.06-0.25	0.12	13
	0.008	32	0.13	0.25	0.06	14
	0.06	8	0.5	0.25	0.06	15
Gatifloxacina	0.5	8	0.5	0.25	0.12	16
	NR	32	NR	1.0	0.125	12
	0.06	> 4	0.06-0.25	0.5	0.12	13
	0.016	32	0.13	1	0.13	14
	0.1	8	0.12	0.5	0.12	15

^a CMI₉₀ reportada.

^b *E. coli*, *Escherichia coli*; *P. aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa*; *K. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*; *S. pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*; *S. aureus*, *Staphylococcus aureus*; NR, no reportado.

^c *S. pneumoniae* sensible a penicilina excepto en el caso de la Referencia 12, que no lo especificó.

^d *S. aureus* sensible a meticilina, excepto en el caso de la Referencia 12, que no lo especificó.

Las CMI₉₀ de las fluoroquinolonas aumentarán al surgir invariablemente mutantes resistentes, aunque la tasa en la que se desarrolla la resistencia depende en gran parte de su uso apropiado. Las decisiones terapéuticas específicas en los pacientes, instituciones e infecciones requieren que la sensibilidad antimicrobiana se practique rutinariamente y se reporte. La valoración precisa de estos cambios de CMI depende de la precisión de la prueba utilizada. Las técnicas convencionales de dilución al doble utilizadas en la mayoría de los laboratorios de microbiología de los hospitales pueden no ser lo suficientemente precisas para identificar cambios menores en la sensibilidad dentro de una población bacteriana (20). Utilizar el método de la prueba-E, que es lo suficientemente sensible para detectar estos cambios sutiles de CMI (21), como seguimiento para monitorizar y controlar las cepas resistentes cultivadas con frecuencia creciente en el laboratorio clínico podría ser una solución práctica, aun cuando este método requiere mayores recursos y costos de adquisición. Es importante detectar y reportar estos cambios de sensibilidad porque pueden predecir los cambios en el potencial de resistencia de un patógeno (22). Estos datos pueden utilizarse para desarrollar patrones apropiados de prescripción para preservar la actividad antimicrobiana.

Además, los datos de sensibilidad pueden no ser precisos debido a los métodos sustitutos, como las pruebas en disco representativas de la clase que se utilizan en muchas instituciones (23). Fuchs y col. (24) encontraron que una predicción precisa de la resistencia a la levofloxacina no podía derivarse del uso de la prueba del disco de ciprofloxacina y ofloxacina. Este estudio mostró que se subestimaron las CMIs de la levofloxacina. En consecuencia, el fármaco cuyo uso clínico se está considerando, debe probarse directamente.

Después de observar tres fallas en pacientes tratados con levofloxacina por infecciones neumocócicas, Davidson y col. realizaron una encuesta en el año 2000 (25) y encontraron que 86% de los laboratorios Canadienses probaban únicamente agentes antimicrobianos en los que no se incluían las fluoroquinolonas para la sensibilidad a *S. pneumoniae*. En vista de la creciente resistencia a los fármacos tradicionales de primera línea y el creciente número de guías que promueven a las quinolonas como una alternativa de elección de primera línea en algunos pacientes (26-28), se deben practicar rutinariamente las pruebas relevantes. Destacando la necesidad de las pruebas de sensibilidad para las fluoroquinolonas, Sahm y col. (29) notaron un aumento significativo ($p < 0.005$) en la

PERSPECTIVAS

resistencia de los neumococos a la levofloxacin en 1997-1998 y en 1998-1999 de 0.1% a 0.6%, aunque la incidencia de resistencia de *S. pneumoniae* a las fluoroquinolonas permanece baja (< 1%) en Estados Unidos (30,31).

Selección de resistencia *in vitro*: Mecanismos e implicaciones

Las bacterias patógenas utilizan diversas estrategias para persistir y replicarse en condiciones adversas como la exposición a un agente antimicrobiano. El sistema de bomba de eflujo es un mecanismo que permite la supervivencia inmediata de las bacterias en presencia de un agente antimicrobiano, expulsando activamente ese agente a través de la membrana celular, y reduciendo por lo tanto las concentraciones intracelulares a niveles subletales. La acción de la bomba es dependiente de la capacidad del antimicrobiano para unirse a la proteína bacteriana de eflujo para ser exportado. Algunas fluoroquinolonas, como la moxifloxacin y la trovafloxacin, no son tan afectadas por los mecanismos bacterianos de eflujo por su voluminoso componente de la cadena lateral en la posición 7, que obstaculiza la exportación (32).

Otro mecanismo de resistencia implica mutaciones puntuales específicas que reducen la unión del agente antimicrobiano a los sitios enzimáticos específicos alterando el sitio blanco. A este respecto, las fluoroquinolonas se unen a enzimas involucradas en la replicación del DNA, incluyendo la girasa del DNA y la topoisomerasa IV del DNA. Las mutaciones específicas en los genes que codifican estas enzimas pueden resultar en una menor unión y actividad de las fluoroquinolonas (33). Diferentes fluoroquinolonas muestran afinidad mayor o menor por estos sitios enzimáticos de unión. Las fluoroquinolonas de primera y segunda generación se unen principalmente a la girasa del DNA o a la topoisomerasa IV del DNA, dependiendo de las bacterias y del fármaco, mientras que las fluoroquinolonas de tercera generación se unen fuertemente tanto a la girasa del DNA como a la topoisomerasa IV del DNA. Por lo tanto, una sola mutación puntual en la girasa del DNA o en la topoisomerasa IV del DNA afecta generalmente a las fluoroquinolonas de primera y segunda generación en mayor grado que a las fluoroquinolonas de tercera generación. Además, las C-8-metoxifluoroquinolonas de tercera generación, moxifloxacin y gatifloxacin, parecen unirse en diferentes sitios moleculares de estas enzimas, disminuyendo así la resistencia cruzada entre estos agentes y las fluoroquinolonas anteriores (34,35).

La tasa de desarrollo de resistencia a un agente antimicrobiano es una medida del potencial de resistencia del

agente y puede valorarse *in vitro*. M'Zali y col. (36) compararon el potencial de ciprofloxacina y levofloxacin para seleccionar mutantes de *Pseudomonas aeruginosa*. En este estudio, los aislados clínicos de *P. aeruginosa* se expusieron repetidamente a concentraciones por debajo de las CMI para la ciprofloxacina y la levofloxacin. Aparecieron cepas resistentes a fluoroquinolonas con una tasa significativamente aumentada con levofloxacin en comparación con ciprofloxacina ($p < 0.001$). Estos hallazgos son consistentes con los de Gilbert y col. (37).

En la misma forma, Dalhoff y col. (38) compararon el potencial de selección de resistencia de varias fluoroquinolonas *in vitro* después de exposiciones repetidas durante la noche a concentraciones subóptimas en *S. pneumoniae*. En este estudio, las C-8-metoxiquinolonas (moxifloxacin y gatifloxacin) mostraron una menor propensión para seleccionar mutantes resistentes en comparación con la levofloxacin y la ofloxacin.

Selección apropiada de las fluoroquinolonas: Consideraciones farmacocinéticas y de farmacodinamia

Las propiedades farmacocinéticas, incluyendo la concentración del fármaco en el suero a través del tiempo (área bajo la curva [ABC]) y la concentración sérica máxima del fármaco (C_{max}) pueden medirse, y cuando se consideran en combinación con la actividad *in vitro*, pueden ser útiles para predecir el éxito microbiológico y los resultados clínicos. En particular, el índice entre la C_{max} y la CMI o entre ABC y la CMI (ABC/CMI) puede predecir la eficacia del fármaco, aunque no hay consenso sobre cuál parámetro predice más el resultado clínico. Generalmente, mientras mayor es el índice, mejor es el resultado (39,40).

Aun cuando las fluoroquinolonas son generalmente agentes bactericidas dependientes de la concentración, existen diferencias en la actividad antibacteriana entre los miembros de la clase. Las fluoroquinolonas difieren también en los parámetros farmacocinéticos, como C_{max} y ABC (39). Estos parámetros de eficacia se muestran en el Cuadro 2 en la forma que se relacionan con *S. pneumoniae* y *P. aeruginosa* para ciprofloxacina, levofloxacin, moxifloxacin y gatifloxacin. Los índices C_{max}/CMI y el ABC/CMI son más elevados para la ciprofloxacina contra *P. aeruginosa*; contra *S. pneumoniae*, estos valores son más altos para moxifloxacin.

Aunque los índices ABC/CMI y C_{max}/CMI son útiles para predecir la eficacia antimicrobiana, pueden no ser tan útiles para predecir el potencial de desarrollo de resistencia del fármaco. A este respecto, Thomas y col. (45)

sugieren que el índice ABC/CMI debería exceder de 100 para las especies de Gram positivos y Gram negativos para prevenir selección de la resistencia.

Alternativamente, Zhao y col. (46) han planteado la hipótesis de que la tasa en la que se desarrolla resistencia a una fluoroquinolona se relaciona con sus CMI y las concentraciones que previenen las mutantes. Los estudios con un amplio rango de especies bacterianas sugieren que la concentración para prevenir la emergencia de mutantes en la clínica puede ser derivada *in vitro* y es de 2 a 4 veces mayor que la CMI para la mayoría de fluoroquinolonas (46); sin embargo, el significado clínico de estos hallazgos no se ha establecido claramente. La derivación de las concentraciones que previenen las mutantes es un proceso que implica diseminar una elevada carga bacteriana en una serie de placas de agar en las que se han incorporado diversas concentraciones antibacterianas. Se seleccionó la densidad de 10^{10} UFC/mL para señalar la frecuencia de mutación en niveles de 10^{-7} , 10^{-8} , y 10^{-9} , así como para simular la carga bacteriana en el sitio de infección. Las placas inoculadas se incuban durante la noche y se determina la CMI de las colonias que sobreviven. Este método ha sido aplicado a dos especies, *S. pneumoniae* y *P. aeruginosa*, con varias fluoroquinolonas (Cuadro 3) (47,48).

La moxifloxacina excede las concentraciones de prevención de mutantes para *S. pneumoniae*, y la ciprofloxacina excede la concentración de prevención de mutantes para *P. aeruginosa* (ambas, 2 mg/L) alcanzando concentraciones séricas máximas de 4.5 mg/L y 3.0 mg/L, respectivamente. Estas concentraciones séricas exceden significativamente las concentraciones de prevención de mutantes; por lo tanto, se postula que estos agentes previenen la selección de mutantes de *S. pneumoniae* y *P. aeruginosa*, respectivamente. La levofloxacina no al-

canza concentraciones de prevención de mutantes de 8 mg/L en el suero, y por lo tanto puede no inhibir la selección de mutantes (47,48).

Consecuencias clínicas del uso inapropiado

La aprobación de la ciprofloxacina en los Estados Unidos en 1987 se acompañó de su rápida inclusión en la mayoría de formularios de los hospitales. El uso inicial fue predominantemente para *P. aeruginosa* y otras infecciones problemáticas causadas por Gram negativos. Sin embargo, después que se introdujo la ofloxacina en 1992, algunos formularios sustituyeron este fármaco por la ciprofloxacina con base en el costo únicamente. En forma similar, la levofloxacina fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. en 1997-1998 para uso en una amplia gama de infecciones, y se añadió a los formularios en un esfuerzo por reducir los costos. Las consecuencias clínicas de estas sustituciones no fueron aparentes en ese tiempo; sin embargo, los datos epidemiológicos pronto reflejaron la forma en que los diversos niveles de actividad antimicrobiana podían impactar sobre la sensibilidad del patógeno y los resultados clínicos.

Peterson y colaboradores (49) notaron disminuciones en la sensibilidad de *P. aeruginosa* a la ciprofloxacina y ofloxacina de 21% y 23%, respectivamente, de 1992 a 1994. Esta disminución ocurrió después que el centro médico cambió de ciprofloxacina a ofloxacina como la quinolona primaria. En 1994, la ciprofloxacina se reintrodujo como la quinolona primaria, y se reportó un 7% de recuperación en la actividad de la ciprofloxacina contra *P. aeruginosa* en los siguientes 6 meses.

En forma similar, Rifenburg y col. (50) valoraron el efecto del uso de fluoroquinolonas sobre la sensibilidad

Cuadro 2. Comparación de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de cuatro fluoroquinolonas y especies bacterianas seleccionadas^a

Fluoroquinolona	Dosis (mg)	Cmax ^{a,b} (mg/L)	ABC ₂₄ ^b (mg x h/L)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>			<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
				CMI ^c	Cmax: CMI	ABCI	CMI ^c	Cmax:CMI	ABCI
Ciprofloxacina	500	3.0	28	2	1.5	14	4	0.75	7
	750	3.6	32	2	1.8	16	4	0.9	8
Levofloxacina	500	5.7	48	1	5.7	48	16	0.36	3
Moxifloxacina	400	4.5	48	0.25	18	192	8	0.56	6
Gatifloxacina	400	4.2	34	0.5	8.4	68	8	0.52	4.25

^a Cmax, concentración sérica máxima del fármaco; ABC, área bajo la curva; CMI, concentración mínima inhibitoria; ABCI, índice entre ABC y CMI

^b Referencias 41-44

^c Referencia 16.

PERSPECTIVAS

de *P. aeruginosa* y reunieron datos de 109 hospitales durante 1993 a 1996. El mayor uso de ofloxacin se asoció a menor sensibilidad de *P. aeruginosa*. Bhavnani y col. (51) reunieron datos de 145 hospitales y encontraron una correlación significativa entre el uso de ofloxacin, pero no de ciprofloxacina, y la disminución de la sensibilidad a *P. aeruginosa*. Adicionalmente, el estudio sugirió un efecto deletéreo del uso de levofloxacina sobre la sensibilidad de *P. aeruginosa* (51).

La introducción de levofloxacina en 1998 para reemplazar a la ciprofloxacina en un centro médico universitario de atención terciaria resultó en una disminución significativa de la sensibilidad de *P. aeruginosa* (de 74% a 57% en un periodo de 3 años) y de la sensibilidad de *E. coli* a la ciprofloxacina (de 99% a 89% en un periodo de 3 años). El uso de levofloxacina aumentó de 91.2 a 272.8 dosis diarias definidas (DDD)/1,000 pacientes días (199%) en el periodo de 3 años (52). Este volumen de uso excede el de 50 DDD/1,000 pacientes, un umbral sugerido por Austin y col. (53) como predictivo para seleccionar la resistencia antimicrobiana durante un periodo de 2 años. Zambrano y col. (54) en la misma institución, reportaron recientemente una correlación significativa entre el uso aumentado de levofloxacina y la disminución de la sensibilidad a las fluoroquinolonas en aislados de *K. pneumoniae* en las UCI (96% a 79%) [$p < 0.008$] y de *P. aeruginosa* (82% a 67%) [$p < 0.01$].

En forma similar, otro grupo reportó (55) que después que se añadió la levofloxacina al formulario, el uso de levofloxacina como proporción del uso total de fluoroquinolonas aumentó de < 2% a > 22% en un periodo de 6 meses (del tercer trimestre de 1999 al 1er trimestre de 2000). Durante el periodo del 1er trimestre de 1998 al 2o trimestre de 2000, la sensibilidad de *P. aeruginosa* a la ciproflo-

xacin disminuyó 11% (82% a 71%). El uso de agentes parenterales antipseudomonas como gentamicina, imipenem, ceftazidima y piperacilina/tazobactam aumentó concurrentemente, sugiriendo que los médicos empezaron a usar un tratamiento de combinación sin fluoroquinolonas para las infecciones graves por Gram negativos. Además, las reducciones del costo antimicrobiano anticipadas por cambiar a una fluoroquinolona menos costosa en el formulario no se tomaron en cuenta. En el tercer trimestre de 2000, la levofloxacina fue reemplazada por la ciprofloxacina como la fluoroquinolona principal para Gram negativos, una sustitución asociada a un incremento subsecuente del 6% en la actividad de la ciprofloxacina contra *P. aeruginosa* durante el año siguiente.

Debido a que las UCI han sido un foco de resistencia antimicrobiana, los Centros de Prevención y Control de Enfermedades iniciaron el proyecto ICARE en 1996 (56). Los datos específicos respecto al uso de fluoroquinolonas y la sensibilidad de los aislados a las fluoroquinolonas fueron presentados para el periodo 1996-1999 por Hill y col. (57). No se encontró correlación entre la prevalencia de resistencia a las quinolonas y el uso total de ciprofloxacina/ofloxacin. Sin embargo, se encontraron asociaciones significativas entre la resistencia a las fluoroquinolonas y el uso combinado de ciprofloxacina, ofloxacin y levofloxacina ($p < 0.019$) y el uso de levofloxacina sola ($p < 0.006$) (57).

En la misma forma, estudios recientes sugieren que utilizar una fluoroquinolona menos potente contra *S. pneumoniae* para tratar las infecciones del tracto respiratorio de la comunidad y hospitalarias puede estar afectando la actividad de todas las fluoroquinolonas contra este patógeno respiratorio (58-60). La resistencia a fluoroquinolonas de *S. pneumoniae* ha sido reportada,

Cuadro 3. Concentraciones de prevención de mutantes (CPM)^a de varias fluoroquinolonas al *Streptococcus pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*^b

Fluoroquinolona	Dosis diaria (mg)	Cmax ^c (mg/L)	<i>P. aeruginosa</i> CPM (mg/L)	<i>S. pneumoniae</i> CPM (mg/L)
Ciprofloxacina	500 b.i.d	3.0	2	NR ^d
	750 b.i.d	3.6	2	NR
Levofloxacina	500 q.d.	5.7	8	8
Moxifloxacina	400 q.d.	4.5	NR	2
Gatifloxacina	400 q.d.	4.2	NR	4

^a Los valores de la CPM son derivados de un estudio de aproximadamente 100 aislados y se consideran provisionales; b.i.d. dos veces al día; q.d. una vez al día.

^b Ver referencias 47 y 48 para *S. pneumoniae* y *P. aeruginosa*, respectivamente.

^c Cmax, concentración sérica máxima del fármaco (41-44).

^d NR, no reportado.

sobre todo en Hong Kong (58). Un estudio de 1998 de 181 aislados de *S. pneumoniae* mostró resistencia a la ciprofloxacina en 12.1%, a levofloxacina en 5.5% y a la trovafloxacina en 2.2%. Hacia principios de 2000, la resistencia a levofloxacina había aumentado para incluir 13.3% de todas las cepas de *S. pneumoniae* y 27.3% de las cepas resistentes a penicilina (59). Estas cepas mostraron también CMI elevadas a los miembros más nuevos de la clase, como gatifloxacina (12.8%) y moxifloxacina (12.2%) (esta última ocurrió exclusivamente en cepas altamente resistentes a penicilina). Adicionalmente, la resistencia a las fluoroquinolonas parece estar apareciendo en otros países como Canadá, en donde las tasas de resistencia han aumentado de 0% en 1993 a 1.7% en 1997/1998 (60).

Consecuencias clínicas del uso inapropiado de las fluoroquinolonas

El uso inapropiado de los agentes antimicrobianos se ha asociado a consecuencias adversas, incluyendo falla terapéutica, desarrollo de resistencia y aumento de los costos de la atención de la salud. Un ejemplo de falta de coincidencia entre la farmacodinamia y la infección clínica fue el uso de la ciprofloxacina para la neumonía adquirida en la comunidad. La farmacodinamia de la dosis típicamente prescrita en estos casos (ciprofloxacina 250 mg c/12h) es inapropiada para tratar la neumonía neumocócica, especialmente en pacientes gravemente enfermos (41). Hacia 1994 habían sido reportados aproximadamente 15 casos de infecciones por *S. pneumoniae* que no respondieron a la ciprofloxacina, principalmente en pacien-

Cuadro 4. Fallas clínicas de la infección por *Streptococcus pneumoniae* con levofloxacina^a

No. de casos	Edad	Indicación	Factores de riesgo		Año	Ref.	País
			Trastornos coexistentes	Uso previo de FQ			
1 ^b	58	Meningitis	VIH, esplenectomía	NR	1999	62	USA
3	NR	ITR		Si	1999	63	USA
1	63	NAC	EPOC	No	1999	64	USA
1	50	NAC	EPOC	No	2000	65	USA
1	84	NAC	EPOC	Si, Lev	2000	65	USA
1	53	NAH	ninguno	No	2001	66	USA
7	39-83 (Prom. 63)	4NAC/3 EABC	EPOC (5)	5/7(4Lev, 1Mox)	2001	67	USA
1	37	NAC	ninguno	No	1999	25	Canadá
1 ^b	66	NAC	EPOC	Si Cip+Lev	1999	25	Canadá
1	80	EABC/NAC	EPOC	Si Cip	2001	25	Canadá
1	64	NAC	ninguno	No	2000	25	Canadá
1	50	NAC	EPOC	Si Lev	2001	68	USA
1 ^b	79	NAC	ninguno	No	1999	69	USA
21							
Estudios clínicos							
13 (7 con 500 mg)	NR	EABC	EPOC	No		70	Hol
4	NR	NAC	NR	No		71	USA
24 (11)							
Estudios epidemiológicos							
16 ^c	—	ITRI	EPOC	Si Cip	1995-96	72	Canadá
27 ^d	—	ITRI	EPOC (17)	Si Lev	1998-99	73	HK
43							
Total			88 (74 con 500 mg) fallas clínicas/bacteriológicas				

^a FQ, fluoroquinolona; NR, no reportado; ITR, infección del tracto respiratorio, NAC, neumonía adquirida en la comunidad; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Lev, levofloxacina; Mox, moxifloxacina; NAH, neumonía adquirida en el hospital; EABC, exacerbación aguda de bronquitis crónica.

ITRI, infección del tracto respiratorio inferior; Cip, ciprofloxacina; Hol, Holanda; HK, Hong Kong.

^b Muerte.

^c 3 muertes.

^d 4 muertes.

PERSPECTIVAS

tes gravemente enfermos y asociados a medicamentos contraindicados y otros problemas médicos importantes (61). Estos eventos motivaron que la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. modificara el inserto del producto para advertir en contra del uso empírico de la ciprofloxacina para infecciones respiratorias en las que *S. pneumoniae* fuera un patógeno primario. En consecuencia, la ciprofloxacina se ha utilizado menos frecuentemente en estos tipos de infecciones.

En contraste, > 50% del uso de la levofloxacina ha sido en el tratamiento de infecciones respiratorias. Desde 1999, por lo menos 20 reportes de casos de infecciones pulmonares que no respondieron a levofloxacina han sido publicados (25,62-69). Tres de los pacientes murieron debido a infecciones neumocócicas fulminantes que no respondieron al tratamiento con levofloxacina en las dosis aprobadas (25,62,69). Muy pocos de estos casos fueron en pacientes inmunosuprimidos. Se han descrito también reportes de fallas neumocócicas con la dosis convencional de levofloxacina, 500 mg cada 24 h, en dos estudios clínicos, una en un paciente con exacerbación aguda de bronquitis crónica y la otra en un paciente con neumonía adquirida en la comunidad (70,71) (Cuadro 4). En algunos de los 21 reportes de casos, el tratamiento falló, y el patógeno desarrolló resistencia a la levofloxacina durante el tratamiento.

Davidson y col. (25) publicaron recientemente detalles de cuatro casos de neumonía neumocócica en la cual falló el tratamiento con levofloxacina. Dos de los pacientes no tenían historia de uso previo de fluoroquinolonas y eran sensibles a la levofloxacina al empezar el tratamiento, pero sus aislados de *S. pneumoniae* fueron resistentes después del tratamiento. Estas mutantes mostraron CMI aumentadas a las fluoroquinolonas más nuevas moxifloxacina y gatifloxacina también, disminuyendo así la eficacia potencial de estos agentes.

Tanto Weiss y col. (72) como Ho y col. (73) mostraron claros factores de riesgo (Cuadro 5) asociados al desarrollo de resistencia a las fluoroquinolonas, incluyendo la exposición previa del paciente a fluoroquinolonas de primera o segunda generación (p.ej., ciprofloxacina, levofloxacina y ofloxacina) y la historia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Conclusiones

La clase de fluoroquinolonas de los agentes antimicrobianos está siendo utilizada cada vez más empíricamente al haberse desarrollado resistencia a los agentes antimicrobianos más tradicionales. Las guías recomiendan ahora a las fluoroquinolonas como tratamiento empírico de primera lí-

nea para las infecciones del tracto urinario en regiones en donde la resistencia al trimetoprim/sulfametoxazol es > 10% a 20% (28), y las fluoroquinolonas se recomiendan como regímenes empíricos alternativos en algunos pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (26,27). Aunque se esperaría que un mayor uso de estos agentes llevara a aumento de la resistencia, un enfoque dirigido a la prescripción de fluoroquinolonas enfatizando su uso apropiado, puede reducir el desarrollo de resistencia antimicrobiana y mantener la eficacia de su clase.

Está aumentando la evidencia que sugiere una relación entre el uso inapropiado de fluoroquinolonas, el desarrollo de resistencia antimicrobiana contra toda la clase de fluoroquinolonas, y la falla clínica. Para mantener la actividad de las fluoroquinolonas, los clínicos necesitan implementar un enfoque basado en la evidencia para la selección del antimicrobiano, particularmente una estrategia en la cual la mayoría de las fluoroquinolonas farmacodinámicamente potentes se ajustan, con una base empírica cuando es necesario, a los patógenos bacterianos esperados.

Otros tres factores importantes se asocian a aumento de la resistencia a las fluoroquinolonas (74): 1) subdosificación, esto es, el uso de un agente marginalmente potente cuya CMI apenas se alcanza en el suero o en los tejidos infectados; 2) el abuso de los agentes que fomentan las mutantes resistentes; y 3) la incapacidad para detectar y responder a los cambios en la sensibilidad antimicrobiana. El reporte tradicional de los datos de sensibilidad puede ser engañoso y puede no identificar fácilmente los cambios iniciales en los patrones de resistencia o las diferencias entre agentes de la misma clase.

Para preservar la efectividad de las fluoroquinolonas, la actividad de estos fármacos debe valorarse continuamente, y estos fármacos deben usarse apropiadamente. Los atributos individuales de un determinado fármaco deben coincidir con el patógeno probable en los sitios específicos de la infección. Esperar que una fluoroquinolona sea adecuada para todas las infecciones no es razonable, y el uso excesivo de cualquier fluoroquinolona para todas las indicaciones llevará a la resistencia, que afectará adversamente a toda la clase.

En vista de la estrategia definida para seleccionar el agente con el mejor perfil farmacocinético y farmacodinámico contra el patógeno conocido o sospechado, una elección terapéutica apropiada para la mayoría de infecciones severas, como la neumonía nosocomial en la cual *P. aeruginosa* es el patógeno conocido o sospechado, incluiría actualmente ciprofloxacina en combinación con un β-lactámico antipseudomonas o un aminoglucósido. Esta

Cuadro 5. Factores de riesgo de infección o colonización con *Streptococcus pneumoniae* resistente a fluoroquinolonas^a

Factor	Pacientes caso (n=27)	Pacientes controles (n=54)	Razón de momios (IC 95%)	Valor de p
Edad (años) ^b	72.5 (62.3-78.3)	75 (70-85)	—	0.01
Residencia en asilos	14 (52%)	7 (13%)	7.2 (2.4 a 21.6)	< 0.001
EPOC	17 (63%) ^c	12 (22%)	5.9 (2.2 a 16.3)	0.001
Origen nosocomial	18 (66%)	14 (26%)	5.7 (2.1 a 15.6)	0.001
Intervalo desde el día del ingreso hasta el aislamiento de SPRL (días) ^b	7 (1-20)	1 (1-3)		< 0.001
No. de ingresos previos ^b	4 (2-7)	1 (0-3)	—	< 0.001
Hospitalización reciente	16 (59%)	13 (24%)	4.6 (1.7 a 12.3)	0.003
Hospitalizaciones múltiples	15 (56%)	12 (22%)	4.4 (1.6 a 11.8)	0.004
Exposición previa a agentes antimicrobianos ^d				
Fluoroquinolonas	8 (30%)/14(52%)	0 (0%)/5 (9%)	—/10.6 (3.2 a 34.7)	< 0.001/< 0.001
Antibióticos b-lactámicos	24 (89%)/25 (93%)	20 (37%)/32 (59%)	14.7 (3.9 a 55.4)/8.6 (1.8 a 40)	< 0.001/0.006

^a IC, intervalo de confianza; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SPRL, *S. pneumoniae* resistente a levofloxacina (73).

^b Mediana (rango intercuartil).

^c Colonización en 3 pacientes.

^d Exposición a tratamiento antimicrobiano en las 6 semanas previas a la hospitalización/12 meses antes de la hospitalización.

recomendación se basa en la CMI₉₀ más baja y las concentraciones para prevención de mutantes de esta fluoroquinolona contra *P. aeruginosa* y los índices Cmax/CMI, ABC/CMI más elevados en comparación con otros miembros de la clase. En la misma forma, para la mayoría de las demás infecciones de la piel y el tracto urinario causadas por Gram negativos, incluyendo infecciones en las que *P. aeruginosa* es conocida o sospechada, el tratamiento con ciprofloxacina en monoterapia es apropiado.

La ciprofloxacina, levofloxacina y gatifloxacina alcanzan altas concentraciones en la orina; por lo tanto, serían elecciones apropiadas para tratar las infecciones del tracto urinario en la comunidad. La ciprofloxacina sería el tratamiento más apropiado en los casos en que *P. aeruginosa* es un patógeno conocido o sospechado. Para otras infecciones por Gram negativos, la levofloxacina o la gatifloxacina deberían prescribirse en dosis apropiadas para sobrepasar las concentraciones de prevención de mutantes en el sitio de infección.

Para infecciones en las que se anticipa que el patógeno más probable es *S. pneumoniae* (p.ej., neumonía adquirida en la comunidad), la moxifloxacina, que actualmente tiene la mejor actividad farmacodinámica antineumocócica y las concentraciones más bajas de prevención de mutantes contra este organismo, representaría una elección terapéutica prudente. En contraste, las CMI₉₀ de la levofloxacina contra *S. pneumoniae* son significativamente mayores que las de moxifloxacina y gatifloxacina. Los índices ABC/CMI y Cmax/CMI son también menores para la levofloxacina contra *S. pneu-*

moniae, y las concentraciones séricas de una dosis convencional de levofloxacina para la neumonía adquirida en la comunidad no alcanzan las concentraciones de prevención de mutantes para *S. pneumoniae*. Por estas razones, la levofloxacina no es la mejor elección para infecciones causadas por *S. pneumoniae*. Además, reportes recientes de fallas de la levofloxacina en casos de neumonía adquirida en la comunidad causadas por *S. pneumoniae* motivan preocupación.

La estrategia dirigida propuesta en esta revisión está siendo implementada en diversas instituciones a partir de la introducción de las fluoroquinolonas de tercera generación. Será importante documentar el efecto de este método en la sensibilidad hospitalaria a través del tiempo. Adicionalmente, la sensibilidad en estos hospitales necesita compararse con los hospitales que usan una sola fluoroquinolona más ampliamente.

Reconocimientos

Agradezco a Glenn Tillotson, Shurjeel Choudhri, Cindy Duval Jobe, y Amy Plofker sus contribuciones editoriales y científicas.

El Dr. Scheld es profesor de medicina y neurocirugía en la Universidad de Virginia. Recibió su título de Médico en la Universidad de Cornell y su entrenamiento de postgrado en medicina e infectología en la Universidad de Virginia. Está actualmente en el comité editorial de revistas de infectología y quimioterapia antimicrobiana. Sus intereses de investigación incluyen la meningitis, la patogenia bacteriana y los mecanismos de daño neuronal.

PERSPECTIVAS

Referencias

1. Holmberg SD, Solomon SL, Blake PA. Health and economic impacts of antimicrobial resistance. *Rev Infect Dis* 1987;9:1065-78.
2. Linden PK. Clinical implications of nosocomial gram-positive bacteremia and superimposed antimicrobial resistance. *Am J Med* 1998;104:24S-33.
3. U.S. Congress, Office of Technology Assessment. Impacts of antibiotic-resistant bacteria. OTA-H-629. Washington: U.S. Government Printing Office;1995.
4. Rice LB, Willey SH, Papanicolaou GA, Medeiros AA, Eliopoulos GM, Moellering RC Jr, et al. Outbreak of ceftazidime resistance caused by extended-spectrum b-lactamases at a Massachusetts chronic-care facility. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:2193-9.
5. Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, Quinn JP, Hooper DC, Johnson MP, et al. *Enterobacter* bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991;115:585-90.
6. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med* 1993;119:353-8.
7. Rice LB, Eckstein EC, DeVente J, Shlaes DM. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. *Clin Infect Dis* 1996;23:118-24.
8. Kollef MH, Vlasnik J, Sharpless L, Pasque C, Murphy D, Fraser V, et al. Scheduled change of antibiotic classes: a strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1040-8.
9. Hooper DC. New uses for new and old quinolones and the challenge of resistance. *Clin Infect Dis* 2000;30:243-54.
10. Munshi MH, Sack DA, Haider K, Ahmed ZU, Rahaman MM, Morshed MG. Plasmid-mediated resistance to nalidixic acid in *Shigella dysenteriae* type I. *Lancet* 1987;2:419-21.
11. Martinez-Martinez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet* 1998;351:797-9.
12. Phillips I, King A, Shannon K. Comparative in-vitro properties of the quinolones. In: Andriole VT, editor. *The quinolones*. 3rd ed. San Diego: Academic Press; 2000. p. 99-137.
13. Blondeau JM. A review of the comparative in-vitro activities of 12 antimicrobial agents, with a focus on five new 'respiratory quinolones.' *J Antimicrob Chemother* 1999;43(Suppl B):S1-11.
14. Bauernfeind A. Comparison of the antibacterial activities of the quinolones Bay 12-8039, gatifloxacin (AM 1155), trovafloxacin, clinafloxacin, levofloxacin and ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:639-51.
15. Fung-Tomc JC, Minassian B, Kolek B, Huczko E, Aleksunes L, Stickle T, et al. Antibacterial spectrum of a novel des-fluoro(6) quinolone, BMS-284756. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3351-6.
16. Zhanel GG, Ennis K, Vercaigne L, Walkty A, Gin AS, Embil J, et al. A critical review of the fluoroquinolones. *Drugs* 2002;62:13-59.
17. Hoban DJ, Doern GV, Fluit AC, Roussel-Delvallez M, Jones RN. Worldwide prevalence of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001;32(Suppl. 2):S81-93.
18. Hoellman DB, Kelly LM, Jacobs MR, Appelbaum PC. Comparative antianaerobic activity of BMS 284756. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:589-92.
19. Takahata M, Shimakura M, Hori R, Kizawa K, Todo Y, Minami S, et al. In vitro and in vivo efficacies of T-3811ME (BMS-284756) against *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:312-5.
20. Richardson DC, Bast D, McGeer A, Low DE. Evaluation of susceptibility testing to detect fluoroquinolone resistance mechanisms in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1911-4.
21. Huang MB, Baker CN, Banerjee S, Tenover FC. Accuracy of the E test for determining antimicrobial susceptibilities of staphylococci, enterococci, *Campylobacter jejuni* and gram-negative bacteria resistant to antimicrobial agents. *J Clin Microbiol* 1992;30:3243-8.
22. Bast DJ, Low DE, Duncan CL, Kilburn L, Mandell LA, Davidson RJ, et al. Fluoroquinolone resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*: contributions of type II topoisomerase mutations and efflux to levels of resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3049-54.
23. Weigel LM, Anderson GJ, Facklam RR, Tenover FC. Genetic analyses of mutations contributing to fluoroquinolone resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3517-23.
24. Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. Prevalence of resistance to three fluoroquinolones: assessment of levofloxacin disk test error rates and surrogate predictors of levofloxacin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1633-9.
25. Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, Bast DJ, de Azavedo JCS, Kibsey P, et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002;346:747-50.
26. American Thoracic Society. 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.
27. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2000;31:347-82.
28. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis* 1999;29:745-58.
29. Sahn DF, Karlowky JA, Kelly LJ, Critchley IA, Jones ME, Thornsberry C, et al. Need for annual surveillance of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* in the United States: 2 year longitudinal analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1037-42.
30. Jones RN, Pfaller MA. In vitro activity of newer fluoroquinolones for respiratory tract infections and emerging patterns of antimicrobial resistance: data from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Clin Infect Dis* 2000;31(Suppl 2):S16-23.
31. Thornsberry C, Sahn DF, Kelly LJ, Critchley IA, Jones ME, Evangelista AT, et al. Regional trends in antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States: results from the TRUST Surveillance Program, 1999-2000. *Clin Infect Dis* 2002;34(Suppl 1):S4-16.
32. Peterson LR. Quinolone molecular structure-activity relationships: what have we learned about improving antibacterial activity. *Clin Infect Dis* 2001, 33(Suppl 3):S180-6.
33. Pestova E, Beyer R, Cianciotto NP, Noskin GA, Peterson LR. Contribution of topoisomerase IV and DNA gyrase mutations in *Streptococcus pneumoniae* for resistance to novel fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2000-4.

34. Lu T, Zhao X, Drlica K. Gatifloxacin activity against quinolone-resistant gyrase: allele-specific enhancement of bacteriostatic and bactericidal activities by the C-8 methoxy group. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2969-74.
35. Pestova E, Millichap JJ, Noskin GA, Peterson LR. Intracellular targets of moxifloxacin: a comparison with other fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 2000, 45:583-90.
36. M'Zali FH, Hawkey PM, Thomson CJ. The comparative in vitro activity of ciprofloxacin and levofloxacin against clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect* 2000;6(Suppl 1):91. Abstract WeP122.
37. Gilbert DN, Kohlhepp SJ, Slama KA, Grunkemeier G, Lewis G, Dworkin RJ, et al. Phenotypic resistance of *Staphylococcus aureus*, selected *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* after single and multiple *in vitro* exposures to ciprofloxacin, levofloxacin and trovafloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:883-92.
38. Dalhoff A, Schubert S, Ullman U. Dissociated resistance among fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 2001;47(Suppl 1):33. abstract P67.
39. Nightingale CH. Moxifloxacin, a new antibiotic designed to treat community-acquired respiratory tract infections: a review of microbiologic and pharmacokinetic-dynamic characteristics. *Pharmacotherapy* 2000; 20:245-6.
40. Craig WA. Does the dose matter? *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl 3): S233-7.
41. Ciprofloxacin (Cipro) package insert. West Haven (CT): Bayer Corporation; 2001.
42. Levofloxacin (Levaquin) package insert. Rarotam (NJ): Ortho-McNeil Pharmaceuticals; 2001.
43. Moxifloxacin (Avelox) package insert. West Haven (CT): Bayer Corporation; 2001.
44. Gatifloxacin (Tequin) package insert. Princeton (NJ): Bristol-Myers-Squibb Pharmaceuticals, Princeton; 2001.
45. Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, Hyatt JM, Cheng A, Ballow CH, et al. Pharmacodynamic evaluation of factors associated the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:521-7.
46. Zhao X, Drlica K. Restricting the selection of antibiotic-resistant mutants: a general strategy derived from fluoroquinolone studies. *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl 3): S147-56.
47. Blondeau JM, Zhao X, Hansen G, Drlica K. Mutant prevention concentrations of fluoroquinolones for clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:433-8.
48. Hansen G, Blondeau JM, Drlica K, Zhao X. Evaluation of ciprofloxacin (C) and levofloxacin (L) by mutation prevention concentration (MPC) against 119 isolates of *Pseudomonas aeruginosa* (PA). In: 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, Dec 16-19, 2001. Washington: American Society for Microbiology; 2001. Abstract E-729.
49. Peterson LR, Postelnick M, Pozdol TL, Reisberg B, Noskin GA. Management of fluoroquinolone resistance in *Pseudomonas aeruginosa*-outcome of monitored use in a referral hospital. *Int J Antimicrob Agents* 1998;10:207-14.
50. Rifenburg RP, Paladino JA, Bhavnani SM, Den Haese D, Schentag JJ. Influence of fluoroquinolone purchasing patterns on antimicrobial expenditures and *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility. *Am J Health Syst. Pharm* 1999;56:2217-23.
51. Bhavnani SM, Callen WA, Forrest A, Gilliland KK, Collins DA, Paladino JA, et al. An evaluation of fluoroquinolone expenditures and ciprofloxacin susceptibility of *P. aeruginosa* among U.S. hospitals. *Pharmacotherapy* 2001;21(Suppl):371a. Abstract 100.
52. Peterson L. Stability of antimicrobial activity against emerging resistance in Gram-negative pathogens recovered from hospitalized patients. In: Program and Abstracts from the 10th International Congress on Infectious Diseases, Hong Kong. March 11-14, 2002. Boston: International Congress of Infectious Diseases; 2002. Abstract 11.029.
53. Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM. The relationship between the volume of drug consumption in human communities and the frequency of antibiotic resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:1152-6.
54. Zambrano CH, Postelnick MJ, Noskin GA. Relationship between antimicrobial usage and susceptibility in specific patient care areas: a 3-year assessment. *Infectious Diseases Society of America 39th Annual Meeting, San Francisco, CA, Oct 25-28, 2001. Alexandria (VA): Infectious Diseases Society of American; 2001. Abstract 496.*
55. Iannini PB, Tillotson GS. Impact of quinolone substitution on *Pseudomonas aeruginosa* resistance, antimicrobial usage and hospital costs: presented at the Antimicrobial Chemotherapy and Clinical Practice meeting, Genova, Italy, Oct 21-24, 2001. *Pharmacotherapy* 2001;21(Suppl): 371. Abstract 111.
56. Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR, Pryor ER, McGowan JE, Archibald LK, et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: project ICARE phase 2. *Clin Infect Dis* 1999;29:245-52.
57. Hill HA, Haber MJ, McGowan JE, Fridkin SK, Edwards JR, Tenover FC, et al. A link between quinolone use and resistance in *P. aeruginosa*?: preliminary data from Project ICARE. *Infectious Diseases Society of America 39th Annual Meeting, San Francisco, CA, Oct 25-28, 2001. Alexandria (VA): Infectious Diseases Society of America; 2001. Abstract 495.*
58. Ho PL, Que TL, Tsang DN, Ng T-K, Chow K-H, Seto W-H. Emergence of fluoroquinolone resistance among multiply resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* in Hong Kong. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1310-3.
59. Ho PL, Yung RWH, Tsang DN, Que TL, Ho M, Seto WH, et al. Increasing resistance of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones: results of a Hong Kong multicentre study in 2000. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:659-65.
60. Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *N Engl J Med* 1999; 341:233-9.
61. Ball AP, Tillotson GS. Lower respiratory tract infection therapy - the role of ciprofloxacin. *J Int Med Res* 1995; 23:315-27.
62. Wortmann GW, Bennett SP. Fatal meningitis due to levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1999;29:1599-600.
63. Fishman NO, Suh B, Weigel LM, Lorber B, Gelone S, Truant AL, et al. Three levofloxacin treatment failures of pneumococcal respiratory tract infections. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, Sept 26-29, 1999. Washington: American Society for Microbiology; 1999. Abstract 825.
64. Kuehnert MJ, Nolte FS, Perlino CA. Fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Ann Intern Med* 1999;131:312-3.
65. Urban C, Rahman N, Zhao X, Mariano N, Segal-Maurer S, Drlica K, et al. Fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* associated with levofloxacin therapy. *J Infect Dis* 2001;184:794-8.
66. Empey PE, Jennings HR, Thornton AC, Rapp RP, Evans ME. Levofloxacin failure in a patient with pneumococcal pneumonia. *Ann Pharmacother* 2001;35:687-90.

PERSPECTIVAS

67. Piper J, Couch K, Tuttle D, Steele-Moore L. Epidemiology and clinical outcomes of patients with levofloxacin resistant pneumococcus. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, Dec 16-19, 2001. Washington: American Society for Microbiology; 2001. Abstract L-902.
68. Kays MB, Smith DW, Wack MF, Denys GA. Levofloxacin treatment failure in a patient with fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Pharmacotherapy* 2002;22:395-9.
69. Ross JJ, Worthington MG, Gorbach SL. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med*; 347:65-6.
70. Davies BI, Maesen FPV. Clinical effectiveness of levofloxacin in patients with acute purulent exacerbations of chronic bronchitis: the relationship with *in-vitro* activity. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43(Suppl C):83-90.
71. Sullivan JG, McElroy AD, Honsinger RW, McAdoo M, Harrison BJ, Plouffe JF, et al. Treating community-acquired pneumonia with once daily gatifloxacin vs once-daily levofloxacin. *Journal of Respiratory Diseases* 1999;20(Suppl):S49-59.
72. Weiss K, Restieri C, Gauthier R, Laverdiere M, McGeer A, Davidson R, et al. A nosocomial outbreak of fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2001;33:517-22.
73. Ho PL, Tse WS, Tsang KWT, Kwok TK, Ng TK, Cheng VCC, et al. Risk factors for acquisition of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2001;32:701-7.
74. Thomson KS. Minimizing quinolone resistance: are the new agents more or less likely to cause resistance? *J Antimicrob Chemother* 2000;45:719-23.

Dirección para correspondencia: W. Michael Scheld, Professor of Medicine and Neurosurgery, University of Virginia, School of Medicine, Box 801342, Charlottesville, VA 22908, USA; fax: 434-924-2885; e-mail: wms@Virginia.EDU.

Traducido por: Dr. Jorge Ramírez Peredo

Este es un servicio científico de:



Reimpreso con permiso de
Center for Disease Control and Prevention
*Edición en español por Intersistemas, S.A. de C.V.
Impreso en México