

Decisiones de manejo de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC)

MARRI TJ. MANAGEMENT DECISIONS REGARDING COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA.

TRADUCIDO DE *CURRENT OPINION IN INFECTIOUS DISEASES* 1999;12:133-6.

El tratamiento exitoso de la neumonía adquirida en la comunidad requiere muchas decisiones de manejo, incluyendo el sitio de atención, el tipo y duración del tratamiento antibiótico y el alta de los pacientes que requieren hospitalización. Varios estudios recientes han definido y comprobado criterios para algunas de estas decisiones.

INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es un padecimiento común. Existen aproximadamente 3 millones de casos de NAC cada año en Estados Unidos. Esta enfermedad provoca alrededor de 10 millones de visitas al médico, 600,000 hospitalizaciones y 45,000 muertes.^{1,2} Deben tomarse muchas decisiones de manejo para tratar de manera exitosa a un paciente con neumonía. Éstas incluyen la decisión del sitio de atención: casa, sala de un hospital o unidad de cuidados intensivos (UCI); la elección del tratamiento antibiótico; la duración de los antibióticos intravenosos y el tiempo en el hospital. Desde hace algunos años se han publicado varios estudios que deben influir en nuestro tratamiento de pacientes con NAC. Esta revisión tratará las decisiones de manejo además de la elección del tratamiento antibiótico.

EL SITIO DE ATENCIÓN

Los pacientes prefieren ser tratados en casa siempre que tengan la seguridad de no morir a causa de su neumonía.³ A fin de hacer esto exitosamente es necesario valorar de forma acertada la gravedad de la enfermedad del paciente. Fine y col.⁴ desarrollaron una escala de la gravedad del padecimiento específico de la neumonía. Existen 20 aspectos diferentes: tres demográficos, cinco de comorbilidad, cinco hallazgos del examen físico y siete provenientes de los datos del laboratorio. Se asignan puntos a cada característica y se suman. Los pacientes se clasifican en una de las cinco clases de riesgo. Quienes se ubican en las clases I a III

tienen un bajo riesgo (menor de 1%) de mortalidad, en tanto aquellos con clase IV tienen una mortalidad de 9% y aquellos con clase V una mortalidad de 27%. En general, aquellos en clases I a III podrían ser tratados en casa, mientras que las clases IV y V deben ser hospitalizados. El potencial de este sistema se demuestra en un estudio de Atlas y col.⁵ Estos investigadores estudiaron prospectivamente a 166 pacientes de bajo riesgo con neumonía que llegaron a una sala de urgencias. Los médicos recibieron la escala del índice de gravedad de la neumonía y se les ofrecieron servicios de enfermería reforzados y el antibiótico claritromicina. Se utilizaron dos grupos de controles: 147 controles retrospectivos consecutivos, identificados durante el año previo, y 208 pacientes del hospital de estudio que participaron en el estudio de cohorte Pneumonia Patient Outcomes Research Team. El porcentaje de pacientes inicialmente tratados como ambulatorios se incrementó de 42% en el periodo de control a 57% en el de intervención (36% de incremento relativo; $p = 0.01$). Más pacientes ambulatorios no respondieron al tratamiento para pacientes ambulatorios en el periodo de intervención: 9 vs 0% en el periodo de control. Marrie y col.⁶ incluyeron a 20 hospitales canadienses de enseñanza y comunitarios en un estudio de un protocolo básico para el manejo de la NAC. Diez hospitales se asignaron al azar al brazo de intervención (protocolo básico) y 10 al manejo convencional. Los hospitales fueron pareados en cuanto a hospital de enseñanza vs comunitario y en la duración histórica de la estancia para los pacientes con NAC. Un hospital comunitario en el brazo de intervención abandonó el estudio después de la distribución al azar y no se reemplazó. La levofloxacina fue el antibiótico utilizado en el brazo de intervención, mientras que el tratamiento antimicrobiano para los pacientes en el brazo convencional fue a juicio del médico encargado. La escala de gravedad de la enfermedad específica de la neumonía se usó para ayudar en la decisión del sitio de atención. Un análisis de "intención a tratar" se realizó en los datos de 1,753 pacientes incluidos en el estudio. En los hospitales de

intervención la tasa de admisión fue menor para los pacientes de bajo riesgo (clases I a III): 31 vs 49% para el manejo convencional; $p = 0.013$. Para usar la terminología de Atlas y col.,⁵ 69% de los pacientes del brazo de intervención se enviaron a casa vs 41% en el brazo de manejo convencional. El seguimiento de estos pacientes reveló que no hubo diferencia en las tasas de falla del tratamiento de los pacientes ambulatorios, aproximadamente 6% de los pacientes en ambos grupos requirieron hospitalización.

Los lineamientos de la American Thoracic Society para el manejo de la NAC dieron criterios para neumonía severa que podrían usarse para ayudar en la decisión de admitir al paciente en una UCI.⁷ Ewig y col.⁸ calcularon la sensibilidad, especificidad, los valores predictivos positivos y negativos de estos criterios, utilizando datos de un estudio prospectivo de 422 pacientes consecutivos con NAC, 64 de los cuales fueron admitidos a una UCI. Los autores encontraron que ningún criterio único fue de sensibilidad suficiente para usarse solo. Por ejemplo, una frecuencia respiratoria de más de 30 respiraciones por minuto tuvo una sensibilidad de 64% y especificidad de 57%. El requerimiento de ventilación mecánica tuvo una sensibilidad de 58% y especificidad de 100%. Para el choque séptico estos valores fueron de 38 y 100%, mientras que para infiltrados pulmonares progresivos fueron de 28 y 92%; para insuficiencia renal 30 y 96%; para presión sanguínea sistólica menor de 90 mmHg 12 y 99%; para presión sanguínea diastólica menor de 60 mmHg 15 y 95%; para infiltrados bilaterales 41 y 86%; para infiltrados multilobares 52 y 89%. Los autores concluyeron que la definición de neumonía severa usando uno de los criterios de la American Thoracic Society tuvo una sensibilidad de 98%, especificidad de 32%, valor predictivo positivo de 24% y valor predictivo negativo de 99%. Estos investigadores desarrollaron una nueva regla para neumonía severa: tres (razón de presión arterial de oxígeno a la fracción de oxígeno inspirado de menos de 250; infiltrados multilobares; presión sanguínea sistólica de menos de 90 mmHg) más uno de choque séptico o ventilación mecánica tuvieron una sensibilidad de 78%, especificidad de 94% y valor predictivo positivo de 75%.

PROPORCIONAR ANTIBIÓTICOS LO MÁS PRONTO POSIBLE A PACIENTES ANCIANOS CON NEUMONÍA

Meehan y col.⁹ realizaron un estudio de cohorte multicéntrico retrospectivo de pacientes mayores de

65 años de edad que acudieron a salas de urgencias con NAC usando Medicare National Claims History File del 1 de octubre de 1994 al 30 de septiembre de 1995. Más de 75% de los pacientes recibieron antibióticos en las primeras 8 h de haber llegado a la sala de urgencias. Se observó una tasa de mortalidad a los 30 días significativamente baja en quienes recibieron tratamiento antibiótico en las primeras 8 h.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO INTRAVENOSO

En una serie de estudios, Ramírez y col.^{10,11} definieron los criterios para cambiar de antibióticos intravenosos a orales para el tratamiento de pacientes con NAC. Los criterios para el cambio a antibióticos orales incluyen: 1) dos lecturas de temperatura normal en 16 h en pacientes previamente febriles; 2) regreso de la cuenta de glóbulos blancos a valores normales; 3) mejoría subjetiva de la tos; 4) mejoría subjetiva de la disnea. Con estos criterios, 33 pacientes asignados por sorteo a tratamiento con ceftizoxima alcanzaron los criterios para el cambio en 2.76 días vs 3.17 días para aquellos seleccionados al azar para recibir ceftriaxona.¹⁰ Se curaron 74 de los 75 pacientes evaluables en el seguimiento de tres a cinco semanas. Similares resultados se obtuvieron en otro estudio realizado por este grupo,¹¹ en el cual los pacientes recibieron inicialmente ceftriaxona y cuando los criterios se consiguieron los pacientes recibieron tratamiento oral con claritromicina. En este estudio se incluyeron 96 pacientes y 59 fueron evaluables al seguimiento a 30 días. Los 59 se curaron.¹¹ La bacteremia o la identificación de agentes patógenos de alto riesgo como *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa* no son contraindicaciones para cambiar el tratamiento.¹² Los pacientes que mejoran clínicamente con tratamiento empírico con cefalosporinas de tercera generación se cambian a régimen oral con dichas cefalosporinas, mientras que aquellos que reciben un betalactámico/inhibidor de betalactamasas se cambian a su equivalente oral. Si el tratamiento es intravenoso, se utiliza un antibiótico betalactámico y eritromicina; el tratamiento oral es con un macrólido nuevo como claritromicina o azitromicina.¹²

DECISIÓN DE DAR DE ALTA

En un esfuerzo por identificar los factores que los médicos consideran importantes para determinar la alta de los pacientes con NAC, Fine y col.¹³ aplicaron

332 cuestionarios a 168 médicos. Estos médicos habían manejado 332 pacientes con NAC. Los factores utilizados para determinar la alta fueron: regreso a la temperatura normal; regreso de las respiraciones a los valores iniciales; capacidad de mantener el consumo oral; regreso del estado mental al inicial; regreso de la oxigenación a la inicial; capacidad de ambular; regreso de la presión sanguínea y el pulso a los valores iniciales; regreso de la cuenta de glóbulos blancos a lo normal en infiltrado; resolución en la radiografía de tórax. En el mismo estudio¹³ se les pidió a los médicos identificar los factores responsables de la extensión de la estancia en pacientes clínicamente estables. El factor identificado más comúnmente fue la investigación o tratamiento de afecciones comórbidas. El siguiente factor identificado con más frecuencia fue la terminación de un curso estándar de tratamiento antimicrobiano. Halm y col.¹⁴ dieron el siguiente paso y definieron cuánto tiempo llevaría alcanzar la estabilidad en pacientes hospitalizados con NAC. El tiempo promedio para la estabilidad fue de dos días para la frecuencia cardíaca (< 100 latidos por minuto y presión sistólica < 90 mmHg). Se requirieron tres días para lograr la estabilidad cuando se utilizaron los parámetros siguientes: frecuencia respiratoria de 24 o menos respiraciones por minuto, saturación de oxígeno de 90% o más y temperatura de 37.2°C o menos. Una vez que se alcanzó la estabilidad, el deterioro clínico que requirió admisión a una unidad de cuidados intensivos o monitoreo por telemetría ocurrió en menos de 1% de los pacientes. Los pacientes en ese estudio frecuentemente permanecieron en el hospital después de alcanzar la estabilidad. Selker y col.¹⁵ encontraron que 30% de 960 pacientes hospitalizados en una sala de medicina general experimentaron retrasos promedio de 2.9 días en su salida. Aunque tales retrasos se han minimizado en Estados Unidos, éstos aún ocurren en Canadá. Selker y col.¹⁵ encontraron que las razones más comunes del retraso fueron: el horario de las pruebas; la indisponibilidad de servicios después del egreso; la decisión del médico; la planeación de la alta y el horario de la operación. Otra característica importante de la planeación de la alta es la comunicación del plan de tratamiento al paciente. Calkins y col.¹⁶ estudiaron 99 pacientes con diagnóstico de infarto de miocardio o neumonía y sus médicos acerca del tiempo que pasó antes de la alta discutiendo el plan de tratamiento y el entendimiento del paciente de este plan. Los médicos reportaron pasar más tiempo discutiendo el plan de tratamiento que los pacientes. Asi-

mismo, los médicos creyeron que la mayoría (89%) de los pacientes entendieron los efectos colaterales de los medicamentos prescritos, mientras que sólo 57% de ellos reportaron haberlos entendido. De la misma manera, sólo 58% de los pacientes reportaron haber entendido cuándo reanudar las actividades normales, mientras que los médicos sintieron que 95% de los pacientes lo habían razonado.

CONCLUSIONES

Una escala de la gravedad específica de la neumonía puede usarse para guiar la decisión del sitio de atención. Los pacientes que están en clases de riesgo I a III comúnmente pueden ser tratados en casa. Puede hacerse un cambio de antibióticos intravenosos a orales cuando existen dos lecturas de temperatura normal con 16 h de diferencia, cuando hay mejoría de la disnea y la tos y cuando la cuenta de glóbulos blancos está disminuyendo. Los pacientes pueden ser dados de alta cuando se han satisfecho los criterios de estabilidad. La probabilidad de deterioro una vez que se han satisfecho estos criterios es muy baja.

REFERENCIAS

- Centers for Disease Control and Prevention. Premature deaths, monthly mortality and monthly physician contacts-United States. *MMWR* 1997;46:556.
- Marston BJ, Plouffe JF, File TM, Hackman BA, Salstrom SJ, Lipman HB, Breiman RF. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization: Results of a population-based active surveillance study in Ohio. *Arch Intern Med* 1997;157:1709-18.
- Coley CM, Li YH, Medsger AR, Marrie TJ, Fine MJ, Kapoor WN, *et al.* Preferences for home vs hospital care among low risk patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1996;156:1565-71.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, *et al.* A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:143-50.
- Atlas SJ, Benzer TI, Borowsky LH, Chang YC, Bumham DC, Metlay JP, *et al.* Safely increasing the proportion of patients with community-acquired pneumonia treated as outpatients. *Arch Intern Med* 1998;158:1350-6.
- Marrie T, Lau C, Feagan B, Wheeler S, Wong C. For the capital study investigators and Janssen-Ortho Inc., Canada, 1998. A randomized controlled trial of a critical pathway for the management of community-acquired pneumonia. Sixth International Quinolone Meeting; Denver, CO, 16-18 November, 1998.
- Niederman MS, Best JB, Campbell GD, Fein AM, Grossman RF, Mendell LA, *et al.* Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: Diagnosis, assessment of severity and initial antimicrobial therapy. *Am*

- Rev Respir Dis 1993;148:1418-26.
8. Ewig S, Ruiz M, Mensa J, Marcos MA, Martínez JA, Arancibia F, *et al*. Severe community-acquired pneumonia. Assessment of severity criteria. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:1102-8.
 9. Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, Scinto JD, Galusha DH, Mockalis JT, *et al*. Quality of care, process and outcomes in elderly patients with pneumonia. JAMA 1997;278:2080-4.
 10. Ramírez JA, Srinath L, Ankee S, Raff MJ. Early switch from intravenous to oral cephalosporins in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med 1995;155:1273-6.
 11. Ramírez JA, Ankee S. Early switch from intravenous antimicrobial to oral clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia. Infect Med 1997;14:319-23.
 12. Ramírez JA. Switch therapy in adult patients with pneumonia. Clin Pulm Med 1995;2:327-33.
 13. Fine MJ, Medsger AR, Stone RA, Marrie TJ, Coley CM, Singer DE, *et al*. The hospital discharge decision for patients with community-acquired pneumonia. Results from the pneumonia patient outcomes research team cohort study. Arch Intern Med 1997;157:47-56.
 14. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS, Singer DE. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Implications for practice guidelines. JAMA 1998;279:1452-7.
 15. Selker HP, Beshansky JR, Pauker SG, Kassirer JP. The epidemiology of delays in a teaching hospital. The development and use of a tool that detects unnecessary hospital days. Med Care 1989;27:112-22.
 16. Calkins DR, Davis RB, Reiley P, Phillips RS, Pineo KLC, Delbanco TL, Iezzoni LI. Patient-physician communication at hospital discharge and patients' understanding of the postdischarge treatment plan. Arch Intern Med 1997;157:1026-30.

Avances en el tratamiento antimicrobiano de la neumonía adquirida en la comunidad

LIONEL A. MANDELL. ADVANCES IN ANTIMICROBIAL THERAPY OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA. TRADUCIDO DE CURRENT OPINION IN INFECTIOUS DISEASES 1999;12:137-43.

La neumonía adquirida en la comunidad tiene un impacto significativo en la atención a la salud en América del Norte y en todo el mundo. En Estados Unidos es responsable de 3 a 4 millones de casos anuales y de 78,000 muertes. No es un padecimiento homogéneo y puede ser causado por un gran número de agentes patógenos que incluyen *Streptococcus pneumoniae*, las bacterias atípicas *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y especies de *Legionella*, *Haemophilus influenzae* y los bacilos gramnegativos. Mientras que es claro que el tratamiento dirigido es el ideal, es probable que la terapéutica empírica siga siendo la norma en los próximos años. Esto se debe a las limitaciones en las técnicas diagnósticas actuales, la posibilidad de infección con copatógenos y el amplio espectro de actividad antimicrobiana requerida para tratar a los diferentes patógenos, los cuales pueden ser responsables de infección en cualquier paciente. Causa gran inquietud el incremento de la incidencia de agentes patógenos resistentes observados en la neumonía adquirida en la comunidad. Asimismo, de particular significado son los aislamientos de *S. pneumoniae*, los cuales muestran resistencia a la penicilina y a los macrólidos, aunque la

relevancia clínica exacta aún está por determinarse. La Infectious Disease Society of America ha desarrollado nuevos lineamientos para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, los cuales incluyen las nuevas fluoroquinolonas. Estos agentes ofrecen el potencial para la monoterapia de la neumonía adquirida en la comunidad en casos que previamente requerían regímenes combinados (un macrólido y un betalactámico). Sin embargo, existe gran incertidumbre de que estos agentes se usen inapropiadamente acelerando así el surgimiento de resistencia a las fluoroquinolonas.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) evolucionó significativamente durante la década pasada. La tremenda variación en los regímenes terapéuticos da fe de las controversias en esta área y la proliferación de informes de consensos nacionales resalta la necesidad percibida de orientación en este campo. Sólo en América del Norte, durante los pasados cinco años, se publicaron tres series de lineamientos de sociedades nacionales para ayudar a los médicos

a abordar el manejo inicial de la NAC. Éstos incluyen los informes de la Canadian Infectious Disease Society,¹ la American Thoracic Society² y la Infectious Disease Society of America.³

El debate y la controversia persisten sobre un número de temas relacionados con las decisiones de tratamiento. El más importante es el tipo de régimen de tratamiento óptimo para el manejo inicial del paciente con neumonía y el papel de las nuevas fluoroquinolonas. Para poner estos temas en perspectiva es importante apreciar el alcance e impacto de la NAC. En Estados Unidos existen aproximadamente cuatro millones de casos anuales que resultan en cerca de 600,000 hospitalizaciones, 64 millones de días de actividad restringida y 78,000 muertes.³⁻⁵ La enfermedad tiene un profundo impacto en los costos del cuidado de la salud, ya que se estima que anualmente se gastan cuatro mil millones de dólares en el tratamiento de la NAC.⁶

Cuando se trata cualquier infección en general, y la neumonía en particular, puede utilizarse uno de dos acercamientos generales: tratamiento dirigido o empírico. El primer método se utiliza cuando el médico conoce con certeza la identidad de los patógenos causales. En tales casos se usa un fármaco que específicamente se dirija al microorganismo. Sin embargo, si la causa es indeterminada, el médico hace una suposición e instituye el tratamiento dirigido al(los) patógeno(s) más probable(s). Es obvio que hay un buen número de beneficios relacionados con el tratamiento dirigido, incluyendo el uso de menos agentes, la reducción de costos y de reacciones medicamentosas adversas y menor presión de selección de antibióticos. Los argumentos a favor del tratamiento dirigido y contra la terapéutica empírica son tan convincentes que cabe preguntarse por qué alguien consideraría usar un enfoque empírico. Existen, sin embargo, razones convincentes por las que la terapéutica empírica es necesaria, y considerar estos temas nos ayudará a apreciar el papel de las fluoroquinolonas.

CAUSA DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

La NAC no es una enfermedad homogénea causada por un único patógeno. Más bien es un padecimiento que puede ser causado por literalmente docenas de patógenos microbianos diferentes. En cualquier paciente el agente causal depende de su estado inmunológico y de dónde adquirió la enfermedad (marco comunitario vs institucional, por ejemplo en un asilo de ancianos).

Las decisiones de tratamiento deben tomar en cuenta estos factores, así como la gravedad de la enfermedad y si el tratamiento se administrará en la comunidad o en el hospital.

El tema de la causa es más complicado, pues ahora sabemos que más de un agente patógeno puede ser responsable de la enfermedad en un paciente. El concepto de infecciones mixtas y sinergia microbiana no es nuevo y se encuentra de manera regular con infecciones como la peritonitis, el absceso intraabdominal y las infecciones del pie diabético. Una de las infecciones pulmonares clásicas donde se observa esto es la causada por *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*. El estafilococo produce dinucleótido nicotinamida, el cual es necesario para el crecimiento de *H. influenzae*.⁷ Las infecciones mixtas son bien conocidas en la neumonía nosocomial y en un estudio⁸ se mostró que múltiples patógenos estaban presentes en más de la mitad de los pacientes estudiados. En la NAC, la incidencia de múltiples patógenos parece ser menor, variando de 2.7 a 10% en tres estudios bien definidos de pacientes que requirieron admisión al hospital.⁹⁻¹¹

Ya sea que se detecte uno o múltiples patógenos, el agente causal más importante de la NAC es *Streptococcus pneumoniae*. Un metanálisis de estudios de 7,000 pacientes en quienes se comprobó un patógeno¹² mostró que el neumococo era responsable de dos terceras partes de los casos y de dos terceras partes de las muertes por neumonía.

Bacterias atípicas, como *Legionella*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* son también importantes. *Mycoplasma* es el agente más común encontrado en estudios de pacientes con NAC manejados fuera del hospital.¹³⁻¹⁶ En un estudio reciente de pacientes con NAC que requirieron admisión al hospital,¹¹ estos tres patógenos se clasificaron como números 2, 3 y 4 en aquellos con diagnóstico definitivo.

Los bacilos gramnegativos no son comunes; no obstante, es importante considerarlos, sobre todo en pacientes ancianos o con padecimientos comórbidos, especialmente si están lo suficientemente enfermos para requerir hospitalización.^{9,17,18}

LIMITANTES DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Una de las principales razones de que la terapéutica empírica sea con frecuencia necesaria es que las pruebas diagnósticas disponibles para uso de rutina no son ideales. Por lo general estas pruebas caen en una de dos categorías: clínica o invasiva/cuantitativa. La primera

Cuadro 1. Comparación de cepas SPNP y SPSP

	SPNP	SPSP	Valor p
Duración de la estancia (días)	26.8	11.5	0.001
Costo del antibiótico	\$736	\$213	0.0001
Mortalidad (%)	11.2	5.6	NS

SPNP = *S. pneumoniae* no susceptible a la penicilina; SPSP = *S. pneumoniae* susceptible a la penicilina; NS = no significativo.

se basa en la información obtenida de la historia clínica, el examen físico y las pruebas selectas o procedimientos como radiografía de tórax, tinción de Gram del esputo y cultivos de esputo y sangre. Los métodos invasivos/cuantitativos incluyen técnicas broncoscópicas, aspiración de líquido pleural y, en algunos casos, biopsia pulmonar. Como regla, el método clínico es demasiado sensible pero carece de especificidad, mientras que los métodos invasivos/cuantitativos requieren experiencia especial, apoyo de laboratorio y son más costosos.

Por desgracia, las técnicas de diagnóstico rápido, como la reacción en cadena de la polimerasa, no están por lo general disponibles y la simple identificación de un patógeno no prueba por sí sola que éste sea el infectante, ya que el microorganismo puede ser simplemente un colonizante. Existen sólo unos pocos gérmenes cuya sola presencia indica infección. Éstos son *Mycobacterium tuberculosis*, *Coxiella burnetti* y *Pneumocystis carinii*.

RESISTENCIA

Una de las principales inquietudes durante los pasados años ha sido el incremento de la resistencia antimicrobiana. Una discusión detallada al respecto va más allá del objetivo de este artículo; sin embargo, es de gran valor revisar brevemente los temas relacionados con el neumococo. El surgimiento de la resistencia a la penicilina de aislamientos de *S. pneumoniae* representó una reducción gradual de la susceptibilidad *in vitro* de estos organismos. El National Committee Clinical Laboratory Standards define a las cepas con MIC para la penicilina menores de 0.06 mg/ml como sensibles, de 0.1-1 mg/ml como intermedias y de 2 mg/ml o más como resistentes.¹⁹ Datos recientes de 180 centros en Estados Unidos colectados entre el 1 de enero y el 31 de octubre de 1998 muestran que 72.5% de los aislamientos neumocócicos bacterémicos son sensibles a la penicilina, mientras que 18 y 9.5% tienen resistencia intermedia y de alto

nivel, respectivamente. Sólo 50.4% de los aislamientos respiratorios son sensibles, con 27.4 y 22.2% con resistencia intermedia y de alto nivel (Total Surveillance Network, comunicación personal). A través de tales mecanismos no bien explicados, los aislamientos resistentes a la penicilina tienden a resistir también otros antibióticos. Por ejemplo, aunque sólo 5.7% de los aislamientos sanguíneos de neumococos sensibles a la penicilina son resistentes a los macrólidos, 62.5% de los aislamientos resistentes a la penicilina muestran resistencia a los macrólidos. Con aislamientos respiratorios las cifras son de 8.3 y 67.3%, respectivamente (Total Surveillance Network, comunicación personal). De mayor preocupación son los aislamientos resistentes a múltiples fármacos, por ejemplo los que resisten dos o más antibióticos a través de diferentes mecanismos de acción. Un estudio²⁰ mostró que 9.1% de los aislamientos neumocócicos fueron resistentes a múltiples fármacos.

Una creencia equivocada común es que las cepas de *S. pneumoniae* no susceptibles a la penicilina (SPNP) son menos virulentas y se relacionan con menores tasas de mortalidad que las cepas de *S. pneumoniae* susceptibles a la penicilina (SPSP). Dos artículos recientes publicados por Einarsson y col.²¹ y Klugman y Feldman²² se refieren a esto. Einarsson y col.²¹ establecen que "La neumonía en adultos causada por SPNP se relaciona con una manifestación clínica más leve que la infección causada por SPSP." Klugman y Feldman²² establecen: "Un número de grandes estudios comparativos recientes en adultos y niños no han demostrado una diferencia en el resultado del tratamiento con penicilina cuando compararon neumonía neumocócica susceptible a la penicilina con la neumonía causada por cepas resistentes a la penicilina." Sin embargo, en una inspección más cercana los datos referidos por estos autores parecerían apoyar el argumento de que las cepas menos susceptibles son más virulentas y que las infecciones causadas por ellas se relacionan con mayor morbilidad y mortalidad. Los resultados del estudio de Einarsson y col.²¹ se muestran en el cuadro 1.

En el estudio de Pallares y col.²³ referido por Klugman y Feldman,²² las tasas iniciales de mortalidad en los grupos resistentes y susceptibles a la penicilina fueron de 38 y 24%, respectivamente ($p = 0.001$). Después de la corrección para la infección monomicrobiana, sin embargo, las tasas de mortalidad fueron de 25 y 19%, respectivamente. Aunque esto puede no ser estadísticamente significativo, una diferencia de

6% en la tasa de mortalidad sí es significativa desde el punto de vista clínico.

Un estudio de Plouffe y col.²⁴ de 590 pacientes con bacteremia neumocócica mostró un incremento de 3.7 días de estancia hospitalaria para el grupo resistente a la penicilina.

También de gran preocupación es la resistencia a las nuevas fluoroquinolonas. Un estudio de Wise y col.²⁵ de 29 aislamientos neumocócicos probados *in vitro* contra ciprofloxacina, trovafloxacina y moxifloxacina mostró que 20 de 29 aislamientos fueron sensibles a los tres fármacos, pero que siete fueron resistentes a la ciprofloxacina y dos resistentes a los tres agentes.

ENFOQUES TERAPÉUTICOS

Alrededor de 80% de todos los pacientes con NAC son tratados fuera del hospital, mientras que el 20% restante requiere admisión. Las tasas de mortalidad global en los dos grupos son bastante desiguales, con cifras promedio reportadas de menos de 1 y 20%, respectivamente. Con la mortalidad como desenlace medido, es muy improbable que se demuestre alguna diferencia entre los diversos antimicrobianos para el tratamiento de los pacientes ambulatorios. Sin embargo, hay datos que muestran que en los pacientes con NAC gravemente enfermos, uno de los mejores indicios de mortalidad es el tratamiento antibiótico inicial inadecuado.²⁶ Queda claro, por lo tanto, que al seleccionar un fármaco para el tratamiento inicial de la NAC, deben tenerse en cuenta los siguientes puntos:

- Las limitantes de las pruebas diagnósticas.
- El incremento de la resistencia antimicrobiana.
- La posibilidad de agentes copatógenos.
- El tratamiento inicial inadecuado de la neumonía grave puede resultar en el incremento de la mortalidad.

Con base en estas consideraciones, parece que mientras el tratamiento dirigido contra un patógeno específico es el ideal, el tratamiento empírico continuará como la norma durante los siguientes años.

Los lineamientos de la Canadian Infectious Disease Society y la American Thoracic Society publicados en 1993 recomiendan dividir a los pacientes ambulatorios en dos grupos, con base en los factores de riesgo, como edad avanzada y afecciones comórbidas.^{1,2} Por otro lado, los lineamientos recientemente publicados de la Infectious Disease Society of America³ consideran a los pacientes ambulatorios como un grupo. Los factores modificantes

Cuadro 2. Nuevas quinolonas

Fármaco	Compañía	A la venta en Estados Unidos
Clinafloxacina	Parke Davis	No
Gatifloxacina	Bristol Myer Squibb	No
Grepafloxacina	Glaxo-Wellcome	Sí
Levofloxacina	Janssen Ortho	Sí
Moxifloxacina	Bayer	No
Esparfloxacina	Rhone Poulenc Rhorer	Sí
Trovafloxacina	Pfizer	Sí

relacionados con el tratamiento de los pacientes ambulatorios, como lo destaca el informe de la Infectious Disease Society of America, son: 1) sospecha de *S. pneumoniae* resistente a la penicilina; 2) sospecha de aspiración, y 3) adultos jóvenes (de 17 a 40 años).

El dilema de agrupar o dividir a los pacientes ambulatorios es disputado y no existe aún una respuesta definitiva. Una lectura cuidadosa de todos estos lineamientos permitirá concluir que en los casos en que la infección por *S. pneumoniae* resistente en alto grado a la penicilina no es una posibilidad, un macrólido aún puede ser una elección razonable para el tratamiento empírico inicial. Si la infección por *S. pneumoniae* resistente en alto grado a la penicilina es una posibilidad y por inferencia el riesgo de infección resistente a los macrólidos también se incrementa, parecería razonable iniciar el tratamiento con una fluoroquinolona. Tal elección sería particularmente adecuada si la infección ocurriera en un paciente con enfermedad pulmonar estructural. El dilema está entonces en qué fluoroquinolona elegir.

FLUOROQUINOLONAS

La estructura básica de las fluoroquinolonas consiste en dos anillos de seis miembros con un fluorosustituyente en la posición seis. Las modificaciones a esta estructura han alterado, y en muchos casos mejorado, la farmacocinética y las propiedades antimicrobianas del compuesto resultante. Hace poco se introdujeron al mercado varios compuestos nuevos y algunos están bajo desarrollo (cuadro 2). Con excepción de la levofloxacina y la trovafloxacina, las nuevas fluoroquinolonas (clinafloxacina, gatifloxacina, grepafloxacina, moxifloxacina y esparfloxacina) tienen un sustituyente ciclopropil en la posición uno, la cual se piensa mejora la actividad antibacteriana.²⁷ La levofloxacina tiene un tercer anillo, mientras que la trovafloxacina tiene

sustituyente 2-4-difluorofenilo en esta posición. Los sustituyentes en las posiciones tres, cuatro y seis son idénticas en todos estos agentes, con un ácido carboxílico, un grupo carbonil y un fluoruro en los tres sitios respectivos.²⁸ En la posición C5, sólo dos de los fármacos tienen sustituyentes fijos. Éstos son la grepafloxacin y el esparfloxacin con un grupo metil y un grupo amino, respectivamente.²⁷

El sustituyente C7 es, quizá, el más importante y dependiendo de la naturaleza de la cadena lateral, la actividad antibacteriana y/o las propiedades farmacocinéticas pueden alterarse. Tres de los fármacos (clinafloxacin, moxifloxacin y trovafloxacin) tienen anillos piperidina en este sitio, lo cual mejora la cobertura de agentes grampositivos, mientras que la gatifloxacin, la grepafloxacin, la levofloxacin y el esparfloxacin tienen un anillo piperazina, el cual mejora la actividad contra bacterias gramnegativas.

Los sustituyentes halógenos en la posición ocho (clinafloxacin, esparfloxacin) mejoran la actividad antianaerobia, pero incrementan el potencial fototóxico del fármaco. La gatifloxacin y la moxifloxacin también han mejorado la actividad antianaerobia, lo cual es conferido por un grupo metoxi en la posición ocho.²⁷

Una de las principales inquietudes ha sido la actividad contra cocos grampositivos, particularmente *S. aureus* y *S. pneumoniae*.^{29,39} El orden de la actividad *in vitro* de estos nuevos agentes contra *S. aureus* sensible a la meticilina es: clina = trova > grepa = moxi = espar > gati > levo. Contra *S. pneumoniae* (sensible y resistente a la penicilina) el orden es: clina = moxi = trova > grepa > gati = espar > levo.

Contra bacilos gramnegativos tales como *Enterobacteriaceae*, el orden basado en actividad *in vitro* es: clina = levo = espar > gati = grepa = trova > moxi.^{28,30,34,36,38-42} Contra *Pseudomonas aeruginosa* el orden es: clina > gati = moxi = espar = trova > grepa > levo.

No todas las nuevas fluoroquinolonas han mejorado de forma significativa la actividad contra anaerobios. Con base en los valores de las MIC₉₀ contra aislamientos de *Bacteroides fragilis*, las que sí la mejoran son: clinafloxacin, trovafloxacin y moxifloxacin.⁴³⁻⁵⁰ Los nuevos agentes muestran actividad *in vitro* de buena a muy buena contra bacterias respiratorias atípicas tales como *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y especies de *Legionella*.⁵¹⁻⁵⁸

La pregunta obvia es ahora: ¿cómo elegir entre las diferentes fluoroquinolonas y, si un fármaco tiene una MIC baja para ciertos patógenos, actuará significativamente mejor *in vivo*? Una inquietud que ha surgido

entre los médicos infectólogos es mucho hincapié en los parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos de estos agentes y que estos parámetros se están usando para distinguir entre los medicamentos. La farmacocinética se refiere a cómo es manejado un fármaco en el cuerpo y describe la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco. La farmacodinámica describe la relación entre la concentración del antibiótico y los resultados deseados de la eliminación bacteriana y menores reacciones medicamentosas adversas.^{59,60} Cuando se administra un antibiótico, las variables comunes son: la cantidad de fármaco y con qué frecuencia se administran las dosis. Los parámetros farmacocinéticos que describen a éstas en el suero son la concentración sérica pico ($C_{\text{máx}}$), la vida media del fármaco ($T_{1/2}$), el área bajo la curva (ABC), la concentración sérica-tiempo y el tiempo sobre la concentración mínima inhibitoria ($T > \text{MIC}$). El ABC, la $C_{\text{máx}}$ y el $T > \text{MIC}$ dependen de las dos variables: dosis del fármaco y frecuencia de administración.⁶¹ El ABC y la $C_{\text{máx}}$ representan las medidas de exposición de un microorganismo a un antibiótico, mientras que la $T > \text{MIC}$ es un indicador de la potencia del fármaco. Las razones del ABC sobre la MIC y la $C_{\text{máx}}$ sobre la MIC (pico/MIC) incorporan medidas de exposición al fármaco y potencia en una sola variable y representan dos parámetros recientemente desarrollados que están siendo investigados.

Se ha realizado una cantidad sustancial de estudios en animales y humanos *in vitro* en un intento de entender los parámetros que mejor predicen la eficacia bacteriológica y clínica. Hace más de una década ya se había mostrado, usando un modelo *in vitro*, que mayores razones pico/MIC (> 8/1) se relacionaron con menor crecimiento de organismos en estudio.⁶² En modelos animales, Leggett y col.⁶³ mostraron una relación entre ABC/MIC y supervivencia. Si la razón era menor de 30, la mortalidad era mayor de 50%; sin embargo, si la razón era de 100 o mayor, la mortalidad disminuía a casi cero. Drusano y col.⁶⁴ mostraron que pico/MIC fue la variable que se relacionó más con la supervivencia cuando se alcanzaban razones altas (10/1 a 20/1) usando un modelo de ratas neutropénicas. A razones menores (< 10/1), sin embargo, ABC/MIC fue más predictiva de supervivencia.

Por desgracia, el trabajo en humanos ha sido relativamente limitado. En un estudio⁶⁵ que incluyó pacientes gravemente enfermos que recibieron ciprofloxacina intravenosa, ABC/MIC se identificó como el indicador más significativo de erradicación bacteriana y curación

Cuadro 3. Estudios comparativos publicados de nuevas quinolonas en la NAC

<i>Autor</i>	<i>n</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Tipo de paciente</i>	<i>Agente comparativo</i>	<i>Diseño</i>	<i>Éxito clínico</i>	<i>IC 95%</i>
Lode y col. ⁶⁷	808	espar po	Ambulatorio	amox-clav po o eritro po	dc ECA	espar-87% A/C – 80% eritro-85%	(-13.4, -0.9) (-6.9, 4.3)
Örtqvist y col. ⁶⁸	304	espar po	Ambulatorios y hospitalizados	roxi po	dc ECA	espar-94.7% roxi-79.7%	(-21.5, -8.4)
Portier y col. ⁶⁹	211	espar po	Hospitalizados	amox po + oflox po	dc ECA	espar-91.9% amox±81.5% oflox	(-19.0, -1.8)
Aubier y col. ⁷⁰	329	espar po	Hospitalizados	amox po	dc ECA	espar-91.9% amox-87.3%	(-10.5, -1.3)
O'Doherty y col. ⁷¹	225	grepa po	Ambulatorios	amox po	dc ECA	grepa-76.3% amox-76.6%	(12%, 10%)
File y col. ⁷²	456	levo po o iv	Ambulatorios hospitalizados	CTX iv y/o cefurox po ± eritro-doxi	ECA	levo-96% CTX-90% y/o cefurox	(-10.7, -1.3)

amox = amoxicilina; amox-clav = amoxicilina-ácido clavulánico; cefurox = cefuroxima; CTX = ceftriaxona; dc = doble ciego; doxi = doxiciclina; eritro = eritromicina; grepa = grepafloxacina; iv = intravenoso; levo = levofloxacina; oflox = ofloxacina; po = oral; ECA = ensayo controlado aleatorizado; roxi = roxitromicina; espar = esparfloxacino.

clínica. El punto significativo para un resultado positivo fue de 125 y los autores concluyeron que un ABC/MIC de menos de 125 representaba actividad inadecuada, mientras que valores entre 125 y 250 y mayores de 250 fueron aceptables y óptimos, respectivamente. De alguna manera los hallazgos se ven debilitados por el hecho de que los experimentos no se diseñaron prospectivamente para responder estas interrogantes específicas de investigación. Más bien, el investigador extrajo los datos de forma retrospectiva de estudios de eficacia clínica fase III.

Un estudio realizado por Preston y col.⁶⁶ intentó discernir la relación entre los parámetros farmacodinámicos y los resultados clínicos y microbiológicos en pacientes tratados con levofloxacina para infecciones respiratorias, de la piel y del tracto urinario. Después de análisis univariados y de regresión logística iniciales, se usó una razón de probabilidad para estudiar las variables significativas y se seleccionó pico/MIC para resultados clínicos y microbiológicos con un punto de 12.2 encontrado en ambas situaciones. Se encontraron tasas de éxito clínico de 99 y 83% y de erradicación microbiológica de 100 y 81% en pacientes con razones pico/MIC de más de 12.2 y menos de 12.2, respectivamente.

Los resultados de tales estudios son interesantes y ciertamente dignos de mayor estudio. Sin embargo, la inquietud es que se están usando tales parámetros en lugar de datos generados de estudios clínicos diseñados de manera adecuada. La naturaleza observacional de tales estudios limita su generalización, y no es

posible implicar necesariamente causa y efecto a partir de ellos. De manera ideal, debe realizarse un ensayo controlado, aleatorizado y prospectivo que aísle y estudie las variables de interés, por ejemplo, ABC/MIC o pico/MIC.

Después de todo, las mejores decisiones acerca de cómo elegir entre las diversas fluoroquinolonas deben basarse en estudios clínicos bien diseñados.

Hasta la fecha se han completado varios estudios que comparan las nuevas fluoroquinolonas con otros agentes. Para nuestros fines, sin embargo, sólo consideraremos los publicados como artículos finales y excluirémos los presentados en forma de resúmenes. Existen seis artículos en la literatura, cuatro del esparfloxacino, uno de la grepafloxacina y otro de la levofloxacina (cuadro 3).⁶⁷⁻⁷² Todos son estudios controlados aleatorizados y excepto uno fueron doble ciego en su diseño con tamaños de muestra que variaron de 211 a 808 pacientes. Dos estudios^{67,71} se refieren únicamente a pacientes ambulatorios, dos sólo a pacientes hospitalizados^{69,70} y dos tuvieron poblaciones mixtas.^{68,72} Todos los agentes se administraron oralmente, con excepción de un medicamento usado en el estudio de File y col.,⁷² el cual podía administrarse oral o parenteralmente. Dos estudios sostuvieron superioridad clínica de una quinolona sobre el agente con el que se comparó, los de Örtqvist y col.⁶⁸ y File y col.,⁷² que compararon esparfloxacino y el macrólido roxitromicina y levofloxacina con una cefalosporina más o menos eritromicina o doxiciclina, respectivamente.^{68,72}

Desde el punto de vista de la erradicación bacteriana, dos estudios sugirieron la superioridad de una quinolona sobre el agente con el que se comparó. En un estudio se encontró que la grepafloxacin fue superior a la amoxicilina en un subgrupo de pacientes en el grupo de "intención a tratar" con un patógeno comprobado. Las tasas de erradicación microbiana con grepafloxacin y amoxicilina fueron de 89 y 71%, respectivamente (intervalo de confianza 95%; 2 - 37%).⁷¹ En el estudio de File y col.⁷² las tasas globales de erradicación bacteriológica en los pacientes en los dos brazos de tratamiento (levofloxacin vs agente comparativo) infectados con *S. pneumoniae* y *H. influenzae* fueron de 98 y 85%, respectivamente (intervalo de confianza 95%; -21.6 a -4.8%).

CONCLUSIÓN

Es claro que las nuevas fluoroquinolonas ciertamente ofrecen ventajas potenciales y reales en el tratamiento de la NAC. Como con cualquier antibiótico, se espera que su uso se restrinja a situaciones apropiadas.

REFERENCIAS

- Mandell LA, Niederman M. The Canadian community-acquired pneumonia consensus conference group: Antimicrobial treatment of community-acquired pneumonia in adults: A conference report. *Can J Infect Dis* 1993;4:25-28.
- Niederman MS, Bass JB, Campbell GD, Fein AM, Grossman RF, Mandell LA. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: Diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. 1993;148:1418-26.
- Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM Jr. Community-acquired pneumonia in adults: Guidelines for management. *Clin Infect Dis* 1998;26:811-38.
- Dixon RE. Economic costs of respiratory tract infections in the United States. *Am J Med* 1985;78:45-51.
- National Center for Health Statistics. National hospital discharge survey: Annual summary 1990; *Vital Health Stat* 1992;13:1-225.
- Auble TE, Yealy DM, Fine MJ. Assessing prognosis and selecting an initial site of care for adults with community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 1998;12:741-59.
- Mandell LA, Loeb M. Microbiology of hospital-acquired pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 1997;18:111-20.
- Bartlett JG, O'Keefe P, Talley F, Louie TJ, Gorbach SL, et al. Bacteriology of hospital-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1986;146:868-71.
- Fang GD, Fine M, Orloff J, Arisumi D, Yu VL, Kapoor W, et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy: A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine* 1990;69:307-16.
- Marrie TJ. Community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1994;18:501-15.
- Marston BJ, Plouffe JF, File Jr TM, Hackman BA, Salstrom SJ, Lipman HB, et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization: Results of a population-based active surveillance study in Ohio. *Arch Intern Med* 1997;157:1709-18.
- Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankly SS, Weissfeld, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. *JAMA* 1996;275:141-3.
- Berntsson E, Lagergard T, Strannegard O, Trollfors B, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in outpatients. *Eur J Clin Microbiol* 1996;5:446.
- Marrie TJ, Peeling RW, Fine MJ, Singer DE, Coley CM, Kapoor WN, et al. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: The frequency of atypical agents and clinical course. *Am J Med* 1996;101:508.
- Erard PH, Moser F, Wenger A, Saghaifi L, Bille J, Francioli P, et al. Prospective study on community-acquired pneumonia diagnosed and followed up by private practitioners. CHUV, Lausanne, Switzerland. Abstracts of the 31st ICAAC, Chicago, IL. October 1991. Abstract 56.
- Langille DB, Yates L, Marrie TJ. Serological investigation of pneumonia as it presents to the physician's office. *Can J Infect Dis* 1993;4:328-32.
- Moine P, Vercken JB, Chevret S, Chastang C, Gajdos P. Severe community-acquired pneumonia: Etiology, epidemiology and prognostic factors. *Chest* 1994;105:1487-95.
- Pachon J, Prados MD, Capote F, Cuello JA, Garnacho J, Verano A. Severe community-acquired pneumonia: Etiology, prognosis and treatment. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:369-73.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. NCCLS document M100-S5 supplement, vol. 24, no. 16. Villanova, PA: National Committee for Laboratory Standards:1994.
- Doern GV, Brueggemann A, Holley Jr HP, Doern GV, Brueggemann A, Holley HP Jr., Rauch AM. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* recovered from outpatients in the United States during the winter months of 1994 to 1995: Results of a 30-center national surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1208-13.
- Einarsson S, Kristjansson M, Kristinsson K, Kjartansson G, Johnsson S. Pneumonia caused by penicillin-non-susceptible and penicillin-susceptible pneumococci in adults: A case-control study. *Scand J Infect Dis* 1998;30:253-6.
- Klugman KP, Feldman C. The clinical relevance of antibiotic resistance in the management of pneumococcal pneumonia. *Infect Dis Pract* 1998;7:180-4.
- Pallares R, Linares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995;333:474-80.
- Plouffe JF, Breiman RF, Facklam RR for the Franklin County Pneumonia Study Group. Bacteremia with *Streptococcus pneumoniae*. Implications for therapy and prevention. *JAMA* 1996;275:194-8.
- Wise R, Brenwald N, Gill M, Fraise A. *Streptococcus pneumoniae* resistance to fluoroquinolones [Letter]. *Lancet* 1996;348:1660.
- Leroy O, Santre C, Beuscart C, Georges H, Guery B, Jacquier JM, Beaucaire G. A five-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit. *Intens Care Med* 1995;21:24-31.

27. Domagala JM. Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterial. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:685-706.
28. Dalhoff A, Petersen U, Endermann R. *In vitro* activity of BAY 12-8039, a new 8-methoxyquinolone. *Chemotherapy* 1996;42:410-25.
29. Cohen MA, Huband MD, Gage JW, Yoder SL, Roland GE, Gracheck SJ. *In vivo* activity of clinafloxacin, trovafloxacin, and ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:205-11.
30. Felmingham D, Robbins MJ, Ingley K, Mathias I, Bhogal H, Leakey A, Ridgway GL, Gruneberg RN. *In vitro* activity of trovafloxacin, a new fluoroquinolone, against recent clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 1997;39(Suppl B):39-43.
31. Biedenbach DJ, Jones RN. The comparative antimicrobial activity of levofloxacin tested against 350 clinical isolates of streptococci. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996;25:47-51.
32. Thomson KS, Chartrand SA, Sanders CC, Block SL. Trovafloxacin, a new fluoroquinolone with potent activity against *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:478-80.
33. Shonekan D, Handwerker S, Mildvan D. Comparative *in vitro* activities of RP59500 (quinupristin/dalfopristin), CL 329,998, CL 331,002, trovafloxacin, cinafloxacin, teicoplanin and vancomycin against Gram-positive bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:405-9.
34. Bauernfeind A. Comparative *in vitro* activities of the new quinolone, Bay 3118, and ciprofloxacin, sparfloxacin, tosufloxacin, CI-960 and CI-990. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:505-22.
35. Wiedemann B, Heisig P. Antibacterial activity of grepafloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1997;40(Suppl A):19-25.
36. Wise R, Andres JM. The activity of grepafloxacin against respiratory pathogens in the UK. *J Antimicrob Chemother* 1997;40(Suppl A):27-30.
37. Pankuch GA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Activity of CP 99,219 compared with DU-6859a, ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, tosufloxacin, sparfloxacin and grepafloxacin against penicillin-susceptible and resistant pneumococci [Letter]. *J Antimicrob Chemother* 1995;35:230-2.
38. Fass RJ. *In vitro* activity of Bay 12-8039, a new 8-methoxyquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1818-24.
39. Woodcock JM, Andrews JM, Boswell FJ, Brenwald NP, Wise R. *In vitro* activity of BAY 12-8039, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:101-6.
40. Rolston KVI, Ho DH, Leblanc B, Streeter H, Dvorak T. *In vitro* activity of trovafloxacin against clinical bacterial isolates from patients with cancer. *J Antimicrob Chemother* 1997;39(Suppl B):15-22.
41. Hoska M, Yasue T, Fukuda H, Tomizawa H, Aoyama H, Hirai K. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2108-17.
42. Wise R, Brenwald NP, Andrews JM, Boswell F. The activity of the methylpiperazinyl fluoroquinolone CG 5501: A comparison with other fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:447-52.
43. Citron DM, Appleman MD. Comparative *in vitro* activities of trovafloxacin (CP-99,219) against 221 aerobic and 217 anaerobic bacteria isolated from patients with intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1997;41:2312-6.
44. Aldridge KE, Ashcraft D, Bowman KA. Comparative *in vitro* activities of trovafloxacin (CP 99,219) and other antimicrobials against clinically significant anaerobes. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:484-7.
45. Nord CE. *In vitro* activity of quinolones and other antimicrobial agents against anaerobic bacteria. *Clin Infect Dis* 1996;23(Suppl 1):S15-S18.
46. Spangler SK, Jacobs MR, Appelbaum PC. Activity of CP 99,219 compared with those of ciprofloxacin, grepafloxacin, metronidazole, cefoxitin, piperacillin, and piperacillin-tazobactam against 489 anaerobes. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2471-6.
47. Aldridge KE, Ashcraft DS. Comparison of the *in vitro* activities of Bay 12-8039, a new quinolone, and other antimicrobial agents against clinically important anaerobes. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:709-11.
48. Goldstein EJC, Citron DM. Comparative activity of ciprofloxacin, ofloxacin, sparfloxacin, temafloxacin, CI-990, and WN 57273 against anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1158-62.
49. Appelbaum PC. Quinolone activity against anaerobes: Microbiological aspects. *Drugs* 1995;49(Suppl 2):76-80.
50. Hecht DW, Wexler HM. *In vitro* susceptibility of anaerobes to quinolones in the United States. *Clin Infect Dis* 1996;23(Suppl 1):S2-S8.
51. Miyashita N, Niki Y, Kishimoto T, Nakajima M, Matsushima T. *In vitro* and *in vivo* activities of AM-1155, a new fluoroquinolone, against *Chlamydia* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1331-4.
52. Waites KB, Duffy LB, Schmid T, Crabb D, Pate MS, Cassell GH. *In vitro* susceptibilities of *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, and *Ureaplasma urealyticum* to parfloxacin and PD 127391. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1181-5.
53. Ridgway GL, Salman H, Robbins MJ, Dencer C, Flemmingham D. The *in vitro* activity of grepafloxacin against *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma urealyticum* and *Legionella* spp. *J Antimicrob Chemother* 1997;40(Suppl A):31-34.
54. Edelstein PH, Edelstein MAC, Lehr KH, Ren J. *In vitro* activity of levofloxacin against clinical isolates of *Legionella* spp, its pharmacokinetics in guinea pigs, and use in experimental *Legionella pneumonia*. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:117-28.
55. Kaku M, Ishida K, Irifune K, et al. *In vitro* and *in vivo* activities of sparfloxacin against *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:738-41.
56. Roblin PM, Hammerschlag MR. Activity of BAY 12-8039, a new 8-methoxyquinolone, against *Chlamydia pneumoniae* *in vitro* (Abstract F011). In: Abstracts of the Thirty-sixth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans: American Society of Microbiology, 1996:101.
57. Roblin PM, Jutline A, Hammerschlag MR. *In vitro* activity of trovafloxacin against *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2033-4.
58. Kenny GE, Cartwright FD. Susceptibilities of *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, and *Ureaplasma urealyticum* to a new quinolone, trovafloxacin (CP-99,219). *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1048-9.
59. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters.

- Rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998;26:1-10.
60. Lode H, Borner K, Koeppe P. Pharmacodynamics of fluoroquinolones. Clin Infect Dis 1998;27:33-39.
 61. Ebert SC, Craig WA. Pharmacodynamic properties of antibiotics: Application to drug monitoring and dosage regimen design. Infect Control Hosp Epidemiol 1990;11:319-26.
 62. Blaser J, Stone BB, Groner M, Zinner SH. Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bacterial activity and emergence of resistance. Antimicrob Agents Chemother 1987;31:1054-60.
 63. Leggett JE, Fantin B, Ebert S, Totsuka K, Vogelman B, Calame W, Mattie H, Craig WA. Comparative antibiotic dose-effect relations at several dosing intervals in murine pneumonitis and thigh-infection models. J Infect Dis 1989;159:281-92.
 64. Drussano GL, Johnson DE, Rosen M, Standiford HC. Pharmacodynamics of a fluoroquinolone antimicrobial agent in a neutropenic rat model of *Pseudomonas* sepsis. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:483-90.
 65. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:1073-81.
 66. Preston SL, Drussano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, *et al.* Pharmacodynamics of levofloxacin. A new paradigm for early clinical trials. JAMA 1995;279:125-9.
 67. Lode H, Garau J, Grassi C, Hosie J, Huchon G, Legakis N, *et al.* Treatment of community-acquired pneumonia: A randomized comparison of sparflaxacin, amoxycillin-clavulanic acid and erythromycin. Eur Resp J 1995;8:1999-2007.
 68. Örtqvist A, Valtanen M, Cars O, Wahl M, Saikku P, Jean C, and the Scandinavian Sparflaxacin Study Group. Oral empiric treatment of community-acquired pneumonia. Chest 1996;110:1499-506.
 69. Portier H, May T, Proust A, and the French Study Group. Comparative efficacy of sparflaxacin in comparison with amoxycillin plus ofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother 1996;37(Suppl A):83-91.
 70. Aubier M, Verster R, Regamey C, Geslin P, Vercken JB, and the Sparflaxacin European Study Group. Once-daily sparflaxacin versus high-dosage amoxycillin in the treatment of community-acquired suspected pneumococcal pneumonia in adults. Clin Infect Dis 1996;26:1312-20.
 71. O'Doherty B, Dutchman DA, Pettie R, Maroli A. Randomized, double-blind, comparative study of grepafloxacin and amoxycillin in the treatment of patients with community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother 1997;40(Suppl A):73-81.
 72. File TM, Segreti J, Dunbar L, Player R, Kohler R, Williams RR, *et al.* A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in the treatment of adults with community-acquired pneumonia. Antimicrobia 1997;41: 1965-72.

Profilaxis con fluconazol semanal vs diario para infecciones fúngicas en pacientes con SIDA

HAVLIR DV, DUBÉ MP, McCUTCHAN JA, *ET AL.* PROPHYLAXIS WITH WEEKLY *VERSUS* DAILY FLUCONAZOLE FOR FUNGAL INFECTIONS IN PATIENTS WITH AIDS.
 TRADUCIDO DE CLINICAL INFECTIOUS DISEASE 1998;27:1369-75.

Se comparó la eficacia del fluconazol a dosis de 400 mg una vez a la semana vs 200 mg al día, para prevenir infecciones fúngicas profundas, en un estudio doble ciego, aleatorizado, multicéntrico con 636 pacientes infectados con el HIV para determinar si un régimen de fluconazol menos intensivo previene estas graves, pero relativamente infrecuentes, complicaciones del SIDA. En el análisis de "intención a tratar" se desarrolló una infección fúngica profunda en 17 sujetos (5.5%) al azar asignados para recibir tratamiento diario de fluconazol y en 24 (7.7%) de los que recibieron

fluconazol semanalmente durante 74 semanas de seguimiento (diferencia del riesgo, 2.2%; intervalo de confianza [IC] 95%, - 1.7 a 6.1%). Ocurrió candidiasis oral con el doble de frecuencia en el grupo de fluconazol semanal vs diario (razón de riesgo, 0.59; IC 95%, 0.40 - 0.89), y en un subgrupo de pacientes evaluados la resistencia al fluconazol fue infrecuente. El fluconazol administrado una vez a la semana es efectivo en la reducción de infecciones fúngicas profundas en pacientes con SIDA, pero esta dosis es menos efectiva que la de 200 mg al día en la prevención de candidiasis oral.

Comentario editorial: profilaxis antifúngica con fluconazol semanal para pacientes con SIDA

MYLONAKIS E, FLANIGAN TP. EDITORIAL RESPONSE: ANTIFUNGAL PROPHYLAXIS WITH WEEKLY FLUCONAZOLE FOR PATIENTS WITH AIDS. TRADUCIDO DE CLINICAL INFECTIOUS DISEASES 1998;27:1376-8.

Las infecciones fúngicas, en especial la candidiasis orofaríngea, se encuentran entre las infecciones oportunistas más comunes en pacientes infectados con el HIV.¹⁻³ La mayoría de los pacientes con infección por el HIV e incluso con SIDA no requieren profilaxis antifúngica crónica. Al igual que en el manejo de otras infecciones oportunistas, la mejor profilaxis contra las infecciones fúngicas es un mejor control de la replicación del HIV con terapéutica antirretroviral altamente activa (TARAA).

El amplio uso del fluconazol para la profilaxis primaria contra candidiasis orofaríngea y la prevención primaria de la meningitis criptocócica se han relacionado con un alto costo, no decremento de la mortalidad y un incremento en la incidencia de hongos resistentes al fármaco.⁴⁻⁸ En la actualidad el uso profiláctico del fluconazol se recomienda sólo para pacientes infectados con el HIV con recurrencias frecuentes o graves de candidiasis de la mucosa (comúnmente en pacientes con inmunodeficiencia avanzada con cuenta de células CD4 < 50/mm³) o después de la ocurrencia de meningitis criptocócica.⁹⁻¹¹

Se ha postulado que la dosificación semanal de fluconazol puede ser suficiente para prevenir la candidiasis orofaríngea¹² y disminuir la cantidad y el costo del medicamento. Tres reportes previos compararon la eficacia del tratamiento semanal de fluconazol vs placebo y los tres describieron una reducción significativa de la candidiasis orofaríngea o vaginal con la dosificación semanal.¹²⁻¹⁴ En el estudio más grande, Schuman y col. evaluaron la eficacia del fluconazol semanal (200 mg) como profilaxis primaria o secundaria para candidiasis de la mucosa en una cohorte de 323 mujeres infectadas con el HIV con < 300 células CD4/mm³. La dosificación semanal de fluconazol fue efectiva para prevenir de candidiasis orofaríngea y vaginal en aproximadamente la mitad y las pacientes con historia de candidiasis fueron las más beneficiadas por la profilaxis.¹⁴

El médico que considere iniciar profilaxis antifúngica semanal con fluconazol se enfrenta a dos interrogantes: 1) ¿qué tan buena es la dosis semanal de fluconazol, comparada con la dosis diaria, para la prevención de candidiasis orofaríngea y otras infecciones fúngicas?; y 2) ¿cuál es el impacto de la dosis semanal en el desarrollo de cepas resistentes al fluconazol?

En un número reciente del Clinical Infectious Disease, Havlir y col.¹⁵ dieron el siguiente paso en la evaluación del tratamiento semanal con fluconazol. Reportaron los resultados de un estudio doble ciego multicéntrico aleatorizado que comparó la eficacia del fluconazol semanal y diario. La dosis semanal fue comparable a la dosis diaria en la prevención de infecciones fúngicas graves. Se evaluaron 636 pacientes infectados con el HIV con cuenta de células CD4 < 100/mm³, con o sin historia de candidiasis. En el análisis de "intención a tratar" se desarrolló una infección fúngica profunda en 17 (5.5%) de las personas asignadas al azar al fluconazol diario y en 24 (7.7%) de las que recibieron fluconazol semanal por sorteo, durante 74 semanas de seguimiento (diferencia de riesgo, 2.2%, IC 95%, -1.7 a 6.1%). Ocurrió candidiasis oral en el doble de frecuencia con la dosis semanal que con la dosis diaria.¹⁵

Es necesario realizar estudios futuros para examinar el papel de la profilaxis con fluconazol en pacientes que reciben TARAA. Los datos preliminares sugieren que la TARAA que incluye un inhibidor de proteasas lleva a una disminución significativa de la incidencia de infecciones fúngicas profundas y candidiasis de las mucosas.¹⁶⁻¹⁸ La TARAA que incluye un inhibidor de proteasas mejora el estado inmunológico de los pacientes infectados con el HIV en general y la actividad funcional de neutrófilos y monocitos en respuesta a estímulos microbiológicos, tales como especies de *Candida*, e incluso puede ser directamente efectivo contra especies de *Candida*.^{19,20} Para los pacientes con

inmunodeficiencia avanzada que requieren profilaxis para infecciones fúngicas, puede interrumpirse la profilaxis antifúngica con la restauración inmunológica secundaria a la TARAA.

El estudio de Havlir y col.¹⁵ no abordó la interrogante de la dosis de fluconazol para profilaxis secundaria después de meningitis criptocócica o candidiasis esofágica grave. La prevención primaria de la meningitis criptocócica con la administración semanal de fluconazol reportada por Havlir y col. es consistente con estudios previos.²¹⁻²³ El fluconazol a dosis menores de 200 mg diarios no se recomienda para la prevención secundaria después de un episodio inicial de meningitis criptocócica.²⁴

En individuos infectados con el HIV, el grado de exposición previa al fluconazol y la inmunosupresión son los factores indicadores más importantes de resistencia de *Candida albicans* a azoles y pueden conducir a la selección de cepas de *Candida no albicans*.^{5,25-32} La candidiasis que no responde al fluconazol incrementa la morbilidad, necesita la administración de anfotericina B y puede interferir con el apego al tratamiento antirretroviral. Se necesitan estudios que se enfoquen en la susceptibilidad de aislamientos orofaríngeos de *Candida* antes y después del tratamiento semanal con fluconazol. Algunos reportes han sugerido que un incremento en la resistencia al fluconazol se relaciona con el tratamiento con fluconazol intermitente o a dosis bajas (< 100 mg/día).^{33,34} Estudios retrospectivos han mostrado un incremento de la resistencia al fluconazol con dosis semanales, pero estos estudios no compararon directamente dosis diarias y semanales.^{35,36} En el estudio de Havlir y col.¹⁵ la incidencia de la resistencia no fue significativamente mayor en el brazo de dosis semanal, pero la prueba de susceptibilidad se realizó en sólo una cuarta parte de los aislamientos de pacientes con candidiasis.

La dosis diaria puede ser más fácil de recordar y las consecuencias de una o más dosis olvidadas pueden ser mayores con el régimen de una vez a la semana. Hace poco se observó que la alta carga viral HIV-RNA es un mejor indicador de colonización orofaríngea por *Candida* que la cuenta de células CD4.^{37,38} Estos datos deben incorporarse en futuros estudios para identificar mejor a los pacientes con un mayor riesgo de infecciones fúngicas.

En conclusión, el uso profiláctico del fluconazol para la candidiasis de la mucosa o para infecciones fúngicas profundas primarias rara vez se necesita y debe basarse en criterios selectivos. De acuerdo con

Havlir y col. la administración semanal de fluconazol es una atractiva alternativa de la dosis diaria. La dosis semanal de fluconazol (400 mg/semana) fue comparable a la dosis diaria en la prevención de infecciones fúngicas profundas y disminuyó la cantidad y el costo del medicamento, pero tuvo una efectividad de la mitad en la prevención de candidiasis oral.¹⁵

Aún se necesitan futuros estudios para investigar el impacto de la TARAA en candidiasis orofaríngea, para evaluar otros esquemas sugeridos (por ejemplo dos o tres veces a la semana) e identificar mejores indicadores de infecciones fúngicas (como el HIV/RNA en pacientes con cuentas bajas de células CD4), así como para evaluar el apego al tratamiento.

REFERENCIAS

1. Darouiche RO. Oropharyngeal and esophageal candidiasis in immunocompromised patients: Treatment issues. Clin Infect Dis 1998;26:259-72.
2. Feigal DW, Katz MH, Greenspan D, et al. The prevalence of oral lesions in HIV-infected homosexual and bisexual men: Three San Francisco epidemiological cohorts. AIDS 1991;5:519-25.
3. Ferreira S, Cardoso AS, Silva A Jr., Oliveria AM, Reixoto CA. Oral manifestations in HIV/AIDS patients under antiretroviral therapy. [Abstract no. 24374]. In: Conference record of the 12th World AIDS Conference. Geneva: Marathon Multimedia, 1998:511.
4. Rex JH, Rinaldi MG, Pfaller MA. Resistance to *Candida* species to fluconazole. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1-8.
5. Newman SL, Flanigan TP, Fisher A, Rinaldi MG, Stein M, Vigilante K. Clinically significant mucosal candidiasis resistant to fluconazole treatment in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1994;19:684-6.
6. Freedberg KA, Scharfstein JA, Seage GR, et al. The cost-effectiveness of preventing AIDS-related opportunistic infections. JAMA 1998;279:130-6.
7. Berg J, Clancy CJ, Nguyen MH. The hidden danger of primary fluconazole prophylaxis for patients with AIDS. Clin Infect Dis 1996;26:186-7.
8. Powderly WG, Finkelstein DM, Feinberg J, et al. A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trial Group. N Engl J Med 1995;332:700-5.
9. Anonymous. 1997 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with the human immunodeficiency virus. USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997;46(RR-12):1-46.
10. Powderly WG. Recent advances in the management of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1996;22(suppl 2):S119-S123.
11. Reef SE, Mayer KH. Opportunistic candidal infections in patients infected with human immunodeficiency virus: Prevention issues and priorities. Clin Infect Dis 1995;21(suppl 1):S99-S102.

12. Leen CL, Dunbar EM, Ellis ME, Mandal BK. Once-weekly fluconazole to prevent recurrence of oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS and AIDS-related complex: A double-blind placebo-controlled study. *J Infect* 1990;21:55-60.
13. Marriott DJ, Jones PD, Hoy JF, Speed BR, Harkness JL. Fluconazole once a week as secondary prophylaxis against oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients: A double-blind placebo-controlled study. *Med J Aust* 1993;158:312-6.
14. Schuman P, Capps L, Peng G, *et al.* Weekly fluconazole for the prevention of mucosal candidiasis in women with HIV infection: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. Ann Intern Med* 1997;126:689-96.
15. Havlir DV, Dubé MP, McCutchan JA, *et al.* Prophylaxis with weekly versus daily fluconazole for fungal infections in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998;27:1369-75.
16. Gardino J, Kaiser L, Auckenthaler A, Geneva V, Hirschel B. Introduction of proteinase inhibitors results in decreasing incidence of oropharyngeal candidiasis in an HIV patient cohort study [abstract no. 22221]. In: Conference record of the 12th World AIDS Conference. Geneva: Marathon Multimedia, 1998:306.
17. Hood S, Bonington A, Evans J, Denning D. Reduction in oropharyngeal candidiasis following introduction of protease inhibitors [letter]. *AIDS* 1998;12:447-8.
18. Zingman BS. Resolution of refractory AIDS-related mucosal candidiasis after initiation of didanosine plus saquinavir [letter]. *N Engl J Med* 1996;334:1674-5.
19. Cassone A, Adriani D, Tacconelli E, Cauda R, De Bernardis F. HIV protease inhibitors have a direct anti-*Candida* effect by inhibition of *Candida* aspartyl proteinase [abstract no. 31211]. In: Conference record of the 12th World AIDS Conference. Geneva: Marathon Multimedia, 1998:537.
20. Mastroianni CM, Mengoni F, Lichtner M, *et al.* Effect of highly active antiretroviral treatment (HAART) on neutrophil and monocyte function [abstract no. 12322]. In: Conference record of the 12th World AIDS Conference. Geneva: Marathon Multimedia, 1998:77.
21. Quagliarello VJ, Viscoli C, Horwitz RI. Primary prevention of cryptococcal meningitis by fluconazole in HIV-infected patients. *Lancet* 1995;345:548-52.
22. Manfredi R, Mastroianni A, Coronado OV, Chiodo F. Fluconazole as prophylaxis against fungal infection in patients with advanced HIV infection. *Arch Intern Med* 1997;157:64-69.
23. Newton JA Jr., Tasker SA, Bone WD, *et al.* Weekly fluconazole for the suppression of recurrent thrush on HIV-seropositive patients: Impact on the incidence of disseminated cryptococcal infection [letter]. *AIDS* 1995;9:1286-7.
24. Nelson MR, Fisher M, Cartledge J, Rogers T, Gazzard BG. The role of azoles in the treatment and prophylaxis of cryptococcal disease in HIV infection. *AIDS* 1994;8:651-4.
25. White A, Goetz MB. Azole-resistant *Candida albicans*: Report of two cases of resistance to fluconazole and review. *Clin Infect Dis* 1994;19:687-92.
26. Boken DJ, Swindells S, Rinaldi MG. Fluconazole-resistant *Candida albicans*. *Clin Infect Dis* 1993;17:1018-21.
27. Sangeorzan JA, Bradley SF, He X, *et al.* Epidemiology of oral candidiasis in HIV-infected patients: Colonization, infection, treatment, and emergence of fluconazole resistance. *Am J Med* 1994;97:339-46.

Comparación de itraconazol vs fluconazol como tratamiento de mantenimiento para la meningitis criptocócica relacionada con el SIDA

SAAG MS, CLOUD GA, GRAYBILL JR, *ET AL*, Y EL NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES MYCOSES STUDY GROUP. A COMPARISON OF ITRACONAZOLE *VERSUS* FLUCONAZOLE AS MAINTENANCE THERAPY FOR AIDS-ASSOCIATED CRYPTOCOCCAL MENINGITIS. *TRADUCIDO DEL CLINICAL INFECTIOUS DISEASES* 1999;28:291-6.

Este estudio se diseñó para comparar la efectividad del fluconazol vs itraconazol como tratamiento de mantenimiento para la meningitis criptocócica relacionada con el SIDA. Los pacientes infectados con el HIV que habían sido tratados exitosamente (que habían logrado tener cultivo negativo del LCR) durante un primer episodio de meningitis criptocócica se distribuyeron al azar para recibir fluconazol o itraconazol, ambos a 200

mg/d durante 12 meses. El estudio se suspendió prematuramente por recomendación de un Consejo independiente de Seguridad y Monitoreo de Datos. A ese momento 13 (23%) de los que recibieron itraconazol habían experimentado recidiva de cultivos positivos, en comparación con 2 recidivas (4%) observadas entre los 51 pacientes que recibieron fluconazol ($p = .006$). El factor que más se relacionó con la recidiva fue que

el paciente no hubiera recibido flucitosina durante las dos semanas iniciales de tratamiento primario para enfermedad criptocócica (riesgo relativo = 5.88; intervalo de confianza 95%, 1.27 - 27.14; $p = .04$). El fluconazol sigue siendo el tratamiento de elección en el

tratamiento de mantenimiento para la enfermedad criptocócica relacionada con el SIDA. La flucitosina puede contribuir a la prevención de recidivas si se usa durante las dos primeras semanas de tratamiento primario.

Comentario editorial: comparación de itraconazol vs fluconazol como tratamiento de mantenimiento para la meningitis criptocócica relacionada con el SIDA

LARSEN RA. EDITORIAL RESPONSE: A COMPARISON OF ITRACONAZOLE *VERSUS* FLUCONAZOLE AS MAINTENANCE THERAPY FOR AIDS-ASSOCIATED CRYPTOCOCCAL MENINGITIS. *TRADUCIDO DE CLINICAL INFECTIOUS DISEASES* 1999;28:297-8.

Una vez más se ha demostrado que el fluconazol a dosis de 200 mg al día es altamente efectivo para reducir el riesgo de recidiva después de la recuperación de meningitis criptocócica.¹ Por desgracia, Saag y col. no pudieron demostrar que el itraconazol, a las dosis estudiadas, podría usarse como un tratamiento alternativo al fluconazol. La tasa observada de meningitis recurrente con itraconazol (23%) es similar a la encontrada con infusiones semanales de anfotericina B (18%) y placebo (15%).^{2,3} Por lo tanto, hasta el momento el fluconazol parece ser el único agente con eficacia probada para prevenir recidivas de meningitis criptocócica. Ni el itraconazol ni las infusiones semanales de anfotericina B parecen ser superiores al placebo, aunque ni el itraconazol ni las infusiones semanales de anfotericina B se han comparado directamente con el placebo. Para el paciente que no puede tomar fluconazol, si bien un episodio raro, parece no haber alternativa apropiada.

Son dos las advertencias relacionadas con la prevención de recidivas de meningitis criptocócica. Primero, es imperativo que el LCR se vuelva estéril. Todos los estudios clínicos realizados han requerido que el LCR sea cultivo negativo al ingresar al estudio. La persistencia de organismos criptocócicos viables en el paciente completamente asintomático está bien comprobada, incluyendo aquellos con títulos séricos y de LCR negativos de antígenos criptocócicos.³⁻⁵ Segundo, la falla del fluconazol para prevenir recidivas de me-

ningitis criptocócica es más alta en pacientes con criptococosis urinaria persistente, aun cuando se use fluconazol a dosis de 400 mg/día.⁶ Por lo tanto, es clínicamente necesario y deseable obtener muestras de LCR y urinarias al final del tratamiento después de un masaje prostático antes de suspender la terapéutica inicial más intensiva. Estas muestras al final del tratamiento deben ser negativas después de un periodo de incubación de dos semanas antes de instituir el fluconazol diario como tratamiento preventivo de por vida. Durante ese periodo de incubación de dos semanas el tratamiento inicial de inducción debe continuar, ya que es difícil para los pacientes recuperar el terreno perdido si se muestra que tienen cultivos positivos y recibirán sólo fluconazol a 200 ó 400 mg/día como tratamiento para la meningitis activa. Es necesario estar conscientes de que sólo una tercera parte de los pacientes con meningitis activa responden al tratamiento con fluconazol.^{4,7} Para aquellos sin afectación del tracto urinario, el fluconazol a dosis de 200 mg/día es efectivo, mientras que aquellos con criptococosis urinaria persistente deben recibir al menos 400 mg/día de fluconazol.

Una nota interesante en el estudio clínico reportado por Saag y col. es el posible papel coadyuvante de la flucitosina en el tratamiento inicial para la meningitis criptocócica. Mientras que no fue un elemento controlado de esta investigación clínica, quienes recibieron flucitosina en su quimioterapia inicial tuvieron mejo-

res resultados. Parece probable que tal resultado se debió a un sesgo de selección, al hecho de que aquellos que pueden tolerar la flucitosina son más sanos, o porque los sujetos que recibieron flucitosina como parte de su tratamiento inicial tuvieron una conversión más rápida de su LCR de positivo a negativo y un intervalo más largo recibiendo quimioterapia inicial intensiva con un cultivo LCR negativo antes de su inclusión en el estudio de prevención de recidivas. Parece prudente y muy deseable ganar control de la infección del SNC rápidamente mediante el uso de combinaciones de flucitosina con anfotericina B o fluconazol⁸ y obtener LCR para demostrar que el cultivo LCR se ha convertido de positivo a negativo antes de iniciar el tratamiento para prevenir recidivas con fluconazol.

La población de meningitis criptocócica no relacionada con el SIDA no ha sido valorada por ninguno de los estudios de prevención de recidivas. El único estudio clínico controlado que evaluó la tasa de recidivas en esta población distribuyó al azar a los sujetos para recibir 4 vs 6 semanas de anfotericina B más flucitosina y, posteriormente, siguió a los pacientes.⁹ La tasa de recidiva del SNC fue de 15% en aquellos que recibieron seis semanas de tratamiento vs 27% en quienes recibieron cuatro semanas. Mientras no se estudie, el fluconazol debe probar ser tan efectivo en la población sin SIDA como en los infectados con el HIV, y no hay razón por la que los pacientes con SIDA deban tener un menor riesgo de recidiva por el hecho de estar recibiendo fluconazol que aquellos sin SIDA, quienes no reciben tratamiento para prevenir recidivas. La duración de tal terapéutica en la población sin SIDA se desconoce, pero está bien establecido que el riesgo de recidiva continúa durante varios años. Para fines prácticos, se utiliza fluconazol durante dos años o hasta que

el factor de riesgo para enfermedad criptocócica diseminada desaparezca, por ejemplo, suspendiendo la terapéutica inmunosupresora. El costo de tal medida, aunque de varios miles de dólares anuales, está bien justificado, dado que la mayoría de los pacientes sin SIDA que tienen recidivas mueren.

REFERENCIAS

1. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, *et al.* A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1999;28:291-6.
2. Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, *et al.* A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:793-8.
3. Bozzette SA, Larsen RA, Chiu J, *et al.* A placebo controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1993;324:580-4.
4. Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, *et al.* Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 1992;326:83-9.
5. Larsen RA, Bozzette S, McCutchan JA, *et al.* Persistent *Cryptococcus neoformans* infection of the prostate after successful treatment of meningitis. *Ann Intern Med* 1989;11:125-8.
6. Bozzette SA, Larsen RA, Chiu J, *et al.* Fluconazole treatment of persistent *Cryptococcus neoformans* prostatic infection in AIDS. *Ann Intern Med* 1991;115:285-6.
7. Larsen RA, Leal MAE, Chan LS. Fluconazole compared with amphotericin B plus flucytosine for cryptococcal meningitis in AIDS: A randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;113:183-7.
8. Larsen RA, Bozzette SA, Jones BE, *et al.* Fluconazole combined with flucytosine for treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994;19:741-5.
9. Dismukes WE, Cloud GA, Gallis HA, *et al.* Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. *N Engl J Med* 1987;317:334-41.

Los antibióticos no tienen efecto en la diarrea e incrementan la recidiva bacteriológica en la infección intestinal por *Salmonella*

SIRINAVIN S, GARNER P. ANTIBIOTICS IN SALMONELLA GUT INFECTIONS. COCHRANE REVIEW, LATEST VERSION 12 MAY 1998. IN: THE COCHRANE LIBRARY. OXFORD: UPDATE SOFTWARE. TRADUCIDO DE ACP JOURNAL CLUB JANUARY/FEBRUARY 1999:15.

Objetivo: determinar los efectos de los antibióticos en la infección intestinal por *Salmonella*. **Fuente de datos:** se identificaron estudios con los términos de diarrea y *Salmonella* en el MEDLINE (de 1980 a 1997), la Cochrane Library, el BIDS Science Citation Index, el African Index Medicus, LILACS y bibliografías de artículos identificados y a través de contactos con expertos. **Selección de estudios:** se seleccionaron los estudios de antibióticos orales en pacientes con cultivos de heces positivos para *Salmonella* y resultados de duración de la enfermedad, diarrea o fiebre, infecciones del tracto extraintestinal o persistencia de *Salmonella* en los cultivos de heces. Los criterios de exclusión fueron infecciones con *Salmonella typhi*, *S. paratyphi*, *S. schottmulleri* y *S. hirschfeldii*. **Extracción de los datos:** diseño de estudio, características de los pacientes, intervenciones y resultados. **Resultados principales:** por medio de trece estudios controlados aleatorizados y dos controlados pseudoaleatorizados que incluyeron 885 pacientes (43% lactantes y niños, 93% con infección sintomática por *Salmonella*) se analizaron norfloxacin, cotrimoxazol, ampicilina, ciprofloxacina, neomicina, cloramfenicol, amoxicilina y fleroxacin. Los estudios variaron en duración del tratamiento (1 a 14 días) y del seguimiento (5 días a 6 meses). Los antibióticos no tuvieron efecto en la diarrea (tres estudios); la falla clínica al final del tratamiento (seis estudios) (cuadro 1), o en la duración de la enfermedad (cuatro estudios), diarrea (cuatro estudios), o fiebre (dos estudios). Aunque los pacientes que estaban recibiendo antibióticos tuvieron menos cultivos positivos de *Salmonella* después de dos a siete días, más pacientes que recibían antibióticos que los que se controlaban con placebo tuvieron cultivos positivos después de tres semanas. Un metanálisis mostró que los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico tuvieron un incremento del riesgo de recidiva bacteriológica después de uno a tres cultivos negativos (ocho estudios) (cuadro 1) y de efectos adversos (diez estudios, $p < 0.05$). **Conclusiones:** en pacientes con infección intestinal por *Salmonella*, los antibióticos no reducen la falla clínica, la duración de la diarrea, la enfermedad o la fiebre. Por el contrario, incrementan el riesgo de recidiva bacteriológica y efectos adversos.

COMENTARIO

En Estados Unidos comúnmente se enseña que las infecciones entéricas causadas por *Salmonella* no *typhi* no requieren tratamiento antibiótico, ya que estas infecciones con frecuencia se curan de manera espontánea. Además, muchos antibióticos prolongan el periodo durante el cual *Salmonella* es portada en el tracto gastrointestinal. En otras partes del mundo se usan varias estrategias para manejar la enteritis por *Salmonella* con base en la idea de que la intervención tiene beneficios potenciales y causa poco daño.

El diagnóstico de salmonelosis rara vez se conoce cuando se toma la decisión de tratar la diarrea. Debido a que la mayoría de los pacientes con sospecha de diarrea bacteriana mejoran un poco más con agentes antimicrobianos que con placebo,¹ no queda claro si el tratamiento debe suspenderse o continuarse si se cultiva *Salmonella* de las heces.

Como mostró este estudio, el prospecto de realizar un metanálisis para examinar el efecto del tratamiento para salmonelosis entérica es agobiante debido a la naturaleza heterogénea de los pacientes, tratamientos e infecciones estudiados. Sirinavin y Garner se enfocaron al tema de los antibióticos para pacientes con detección de *Salmonella* en las heces. Es probable que la enteritis por *Salmonella* sea más grave y que conduzca a infección metastásica en lactantes y pacientes con inmunodeficiencia seria que en otras poblaciones. Debido a que la mayoría de los pacientes incluidos en este metanálisis tenían bajo riesgo de complicaciones, estos resultados no pueden generalizarse a grupos de alto riesgo, tales como lactantes, ancianos o personas inmunocomprometidas.

Cuadro 1. Antibióticos vs control para pacientes con infección por *Salmonella*

Resultados	Tasa de episodios		RRR (IC 95%)	NNT (IC)
	Antibióticos	Control		
Diarrea	31%	41%	20% (-18 a 45)	NS
Falla clínica	19%	23%	27% (-3 a 49)	NS
			RRR (IC 95%)	NNH (IC)
Recidiva bacteriológica	23%	4%	267% (21 a 1007)	5 (3 a 16)

RRR = reducción relativa del riesgo.

RRR = incremento relativo del riesgo.

NNT = número necesario a tratar

NNH = número necesario a hospitalizar

IC = intervalo de confianza

NS = no significativo

RRR, RRI, NNT, NNH e IC se calcularon a partir de los datos que aparecen en el artículo. El seguimiento fue de cinco días a seis meses.

Este estudio reafirma la falta de beneficio significativo de los antibióticos en enteritis por *Salmonella* no complicada y apoya la creencia de que tal intervención prolonga el estado de portador de la bacteria. Cuando el riesgo de complicaciones de la infección gastrointestinal por *Salmonella* es alto, con frecuencia se recomienda el tratamiento antibiótico; sin embargo, el beneficio, el antibiótico más efectivo y la duración óptima del tratamiento siguen sin determinarse.

REFERENCIA

1. Goodman LJ, Trenholme GM, Kaplan RL, *et al.* Arch Intern Med 1990;150:541-6.

Thomas Fekete, MD
Temple University Hospital
Philadelphia, Pennsylvania, USA

La terapéutica dual no mantiene la supresión de la replicación viral en la infección por el HIV-1

REIJERS MH, WEVERLING GJ, JURRIAANS S, *ET AL.* MAINTENANCE THERAPY AFTER QUADRUPLE INDUCTION THERAPY IN HIV-1 INFECTED INDIVIDUALS: AMSTERDAM DURATION OF ANTIRETROVIRAL MEDICATION (ADAM) STUDY. LANCET 1998;352:185-90.
TRADUCIDO DE ACP JOURNAL CLUB, JANUARY/FEBRUARY 1999:14.

Objetivo: investigar si después del tratamiento con un régimen cuádruple de inducción, la terapéutica con un régimen antirretroviral dual puede mantener la supresión de la replicación viral en pacientes con infección por el HIV-1. **Diseño:** estudio controlado aleatorizado con seguimiento de 36 semanas. **Lugar:** clínicas de pacientes ambulatorios de centros de atención terciaria en los Países Bajos. **Pacientes:** treinta y un pacientes con infección por el HIV-1 mayores de 18 años de edad (edad promedio 40 años, 93% fueron hombres) que habían completado 26 semanas de tratamiento de inducción con estavudina, 40 mg dos veces al día o 30 mg dos veces al día si el peso corporal era menor de 60 kg; lamivudina, 150 mg dos veces al día; saquinavir, 800 mg tres veces al día; y nelfinavir, 750 mg tres veces al día; y quienes tuvieron concentración plasmática HIV-1 RNA < 50 copias/ml a 24 y 25 semanas. Los pacientes fueron elegibles para recibir tratamiento de inducción si tenían cuentas de células CD4+ > 200 células/ml, concentraciones plasmáticas HIV-1 RNA > 1,000 copias/ml y sin exposición previa a fármacos antirretrovirales. Los criterios de exclusión incluyeron infección oportunista activa, hepatitis C activa o antígeno de superficie de hepatitis B. El seguimiento fue del 81%.

Intervención: después de 26 semanas de tratamiento de inducción, 15 pacientes fueron asignados a tratamiento prolongado de inducción y 16 a regímenes de mantenimiento: estavudina y nelfinavir ($n = 8$) o saquinavir y nelfinavir ($n = 8$). **Principales desenlaces medidos:** concentración plasmática detectable HIV-1 RNA > 50 copias/ml a 36 semanas. **Resultados principales:** durante al menos 36 semanas se siguieron 25 pacientes. Más pacientes que recibieron tratamiento de mantenimiento (9 de 14, 64%) que los pacientes que tuvieron manejo prolongado de inducción (1 de 11, 9%) manifestaron mayores concentraciones plasmáticas HIV-1 RNA detectables ($p = 0.012$)* (cuadro 1); no hubo diferencia entre los dos grupos de tratamiento de mantenimiento ($p = 1$)*. **Conclusión:** en comparación con el tratamiento prolongado de inducción, la terapéutica de mantenimiento con dos fármacos después de un régimen cuádruple de inducción no sostuvo la supresión de la replicación viral en pacientes con infección por el HIV-1.

*Las cifras se calcularon a partir de los datos que aparecieron en el artículo.

Cuadro 1. Inducción prolongada vs tratamiento de mantenimiento en infección por el HIV-1

<i>Resultado a las 36 semanas</i>	<i>Inducción</i>	<i>Mantenimiento</i>	<i>RRR (IC 95%)</i>	<i>NNT (IC)</i>
HIV-1 RNA detectable	9%	64%	86% (35 a 98)	2 (1 a 6)

RRR = reducción relativa del riesgo.

NNT = número necesario a tratar.

IC = intervalo de confianza.

COMENTARIO

El estudio ADAM proporciona información oportuna de una pregunta clínica importante en el manejo de la enfermedad por el HIV. Se necesitan estudiar estrategias de mantenimiento de inducción debido a la dificultad que la mayoría de los pacientes tienen para cumplir con el tratamiento combinado durante periodos prolongados. El estudio ADAM nos proporciona noticias buenas y malas. La mala noticia es que en la mayoría de los pacientes una reducción de cuatro a dos agentes antirretrovirales no fue adecuada para suprimir las concentraciones plasmáticas HIV-1 RNA en comparación con el mantenimiento del tratamiento con cuatro fármacos. La buena noticia es que si las concentraciones circulantes HIV-1 RNA disminuyen rápidamente, es más probable que tal estrategia de mantenimiento tenga éxito. Aunque los pacientes en los grupos de terapéutica de inducción y de mantenimiento tuvieron al inicio similares mediciones de la carga viral, la tasa de disminución de ésta fue importante en predecir cuáles pacientes experimentarían rebote cuando se cambió a tratamiento de mantenimiento. Debido a que los estudios de resistencia a los fármacos no se hicieron en pacientes en quienes las concentraciones plasmáticas HIV-1 RNA se volvieron detectables, es prematuro

decir si el desarrollo de resistencia, al contrario de la supresión inadecuada, fue la razón del rebote virológico.

Este estudio es el tercer ensayo de mantenimiento de inducción para mostrar lo inadecuado de este enfoque.^{1,2}

Sin embargo, los resultados observados en estos estudios no descartan la efectividad de otras alternativas de mantenimiento de la inducción, tales como reducir el número de fármacos y cambiar a medicamentos de diferentes clases al tiempo de la reducción. Dada la complejidad actual del uso continuo de tres o cuatro agentes antirretrovirales, se necesitan más estudios para evaluar maneras de mejorar la eficacia a largo plazo mediante la reducción de la toxicidad y los problemas de apego.

REFERENCIAS

1. Raffi F, Pialoux C, Brun-Vezinet F, *et al.* Results of TRILEGE trial, a comparison of three maintenance regimens for HIV infected adults receiving induction therapy with zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC), and indinavir (IDV). Fifth National Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, USA, February 1-5, 1998:LB15 (abstract).
2. Havlir DV, Marschner IC, Hirsch M, *et al.* Maintenance antiretroviral therapies in HIV-infected subjects with undetectable plasma HI RNA after triple-drug therapy. *N Engl J Med* 1998;339:1261-8.

Don E. Smith, MD, CHB

University of New South Wales
Sydney, New South Wales, Australia