

Actividad de la gatifloxacina sobre patógenos del tracto respiratorio

SILVIA GIONO CEREZO,* PATRICIA GARCÍA ZALDÍVAR,** ALEJANDRO TAPIA NAVA,***
MIGUEL ÁNGEL PEREDO LÓPEZ VELARDE****

RESUMEN

Antecedentes. En México los agentes patógenos de vías respiratorias son resistentes a diversos antimicrobianos. Gatifloxacina, es un novedoso agente antimicrobiano sintético que ha demostrado tener buena actividad. **Objetivo.** Evaluar la eficacia *in vitro* de gatifloxacina frente a diversos patógenos del tracto respiratorio. **Material y métodos.** De agosto de 1999 a enero de 2000 en la Ciudad de México, estudiamos 201 cepas: 35 de *Haemophilus influenzae*, 32 de *Streptococcus pneumoniae*, 25 de *Moraxella catarrhalis*, 55 de *Streptococcus pyogenes* y 54 de *Staphylococcus aureus*, de pacientes ambulatorios y hospitalizados con infecciones diversas del tracto respiratorio. Se evaluó la susceptibilidad de gatifloxacina vs otros antimicrobianos, utilizando el método CMI₉₀ con replicador de Steers de acuerdo con la NCCLS. **Resultados.** Gatifloxacina fue el antimicrobiano con mayor porcentaje de aislados sensibles del 96.9-100%, ciprofloxacina 90.2-100%, ampicilina 37-94.2%, amoxicilina 48-98.2%, cefalexina 68-92.6%, cefuroxima 87.5-98.2%, cefotaxima 80-92%, ceftriaxona 84.4-100%, cefepime 87.5-100%, ceftazidima 90.6-100%, ceftazidima 90.6-98.2%, imipenem 93.8-100% y amoxicilina/clavulanato 81.3-100%. Gatifloxacina fue de 2-10 veces más potente que ciprofloxacina. **Conclusiones.** Con base en los resultados obtenidos en este estudio y a la experiencia clínica previa, gatifloxacina se recomienda para el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio.

Palabras clave: gatifloxacina, ciprofloxacina, enfermedades respiratorias.

ABSTRACT

Background. In Mexico the respiratory pathogens are resistant to various antimicrobials. Gatifloxacin is a new synthetic antimicrobial agent that has demonstrated good activity against different respiratory pathogens. **Material and methods.** As From August 1999 to January 2000 in Mexico City 201 strains have been studied out from which correspond to: 35 *Haemophilus influenzae*, 32 *Streptococcus pneumoniae*, 25 *Moraxella catarrhalis*, 55 *Streptococcus pyogenes* and 54 *Staphylococcus aureus*. Such strains were isolated from ambulatory and hospitalized patients with respiratory tract infections. To asses GAT activity vs other antimicrobials were tested by MIC₉₀ with Steers replicator according to NCCLS. **Results.** Gatifloxacin was the antimicrobial that presented the highest susceptibility percentage towards the evaluated respiratory pathogens from 96.7-100%, ciprofloxacin 90.2-100%, ampicillin 37-94.2%, amoxicillin 48-98.2%, cephalexin 68-92.6%, cefuroxime 87.5-98.2%, cefotaxime 80-92%, ceftriaxone 84.4-100%, cefepime 87.5-100%, ceftazidime 90.6-100%, ceftazidime 90.6-98.2%, imipenem 93.8-100% and amoxicillin/clavulanic acid 81.3-100%. Gatifloxacin proved to be two to ten times stronger than ciprofloxacin. **Conclusions.** Based on the obtained results in this study and on the previous clinical experience gatifloxacin is highly recommended in the treatment of the respiratory tract infections.

Key words: gatifloxacin, ciprofloxacin, respiratory diseases.

- * Investigadora del Departamento de Microbiología de la ENCB-IPN.
** Profesor del Departamento de Microbiología de la ENCB-IPN.
*** Asesor del Proyecto en convenio con la ENCB-IPN.
**** Miembro de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica.

Recibido: 30 enero 2001. Aceptado: 30 mayo 2001.

Correspondencia: Dra. Silvia Giono Cerezo. Laboratorio de Bacteriología Médica, Departamento de Microbiología. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas-IPN. Prolongación Plan de San Luis y Carpio Col. Casco de Santo Tomás. México D.F. C.P. 11340, México., E-mail: sgiono@yahoo.com

ANTECEDENTES

Las infecciones de las vías respiratorias (IVR) son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en países desarrollados,¹ tienen un impacto clínico y económico en el sistema del cuidado de la salud, éstas constituyen un grupo heterogéneo y complejo de enfermedades causadas por un gran número de agentes etiológicos complicando el diagnóstico; además de que éstas son las infecciones más comunes asociadas con

ausentismo en el trabajo y la escuela, y en su conjunto conforman el principal motivo de consulta a médicos de cuidado primario que ningún otro tipo de infecciones. Los desafíos más importantes a los que se enfrentan los médicos de atención primaria que tratan a pacientes con enfermedades respiratorias son: determinar el diagnóstico más apropiado y seleccionar la terapia antimicrobiana óptima.²

La quimioterapia bacteriana ha jugado un papel muy importante en el tratamiento de las enfermedades infecciosas humanas. Desde el descubrimiento de la penicilina, se han desarrollado o sintetizado cientos de antibióticos y docenas de ellos están disponibles para su uso clínico; lo cual ha permitido reducir la morbilidad ocasionada por cepas invasivas de los patógenos más comunes.³

Los últimos años se han caracterizado por un incremento alarmante a nivel mundial de resistencia a los antibióticos y por un aumento en la frecuencia de enfermedades infecciosas serias. Dicha crisis está asociada con enormes costos en términos de morbimortalidad y en términos monetarios.⁴

La primera bacteria resistente a los antibióticos (estafilococos productores de beta-lactamasa) apareció meses después de la introducción del primer antibiótico. Actualmente, los microorganismos resistentes son una preocupación creciente que ha motivado la búsqueda de nuevos agentes antimicrobianos. La magnitud del problema motivó a realizar estudios multicéntricos clínicos y de susceptibilidad *in vitro*.⁵

En México, en los últimos años se ha observado incremento alarmante de resistencia bacteriana de agentes patógenos de vías respiratorias a diversos antimicrobianos debido al uso no controlado de los antibióticos comunes.^{6,7} El tratamiento de primera elección se ha tornado problemático para los médicos debido al creciente número de patógenos resistentes a los antibióticos empleados.⁸

En 1996, Sifuentes-Osornio y cols. iniciaron la recolección de datos acerca de la resistencia bacteriana en seis centros hospitalarios de México, estudiaron 8,371 muestras de aislados clínicos de enfermos hospitalarios y 8,750 de pacientes ambulatorios, encontrando que en *Streptococcus pneumoniae* hay una resistencia superior a 10% a ciprofloxacina, y menos del

10% a penicilina; en el caso de *Haemophilus influenzae* el 30% fueron productoras de beta-lactamasas; *Staphylococcus aureus* presentó 15% de resistencia a oxacilina en aislamientos hospitalarios y fue menor del 10% en aislamientos comunitarios.⁹

La terapia de las infecciones de las vías respiratorias bajas constituyen un problema serio debido a la emergencia de resistencia; no obstante, la introducción de una fluoroquinolona ha aportado una nueva alternativa de tratamiento, sobre todo para la población adulta,¹⁰ en el trabajo de Ball y Tilloson (1995), señala que el porcentaje de aislados sensibles a ciprofloxacina fue: *S. pneumoniae* 86.1%, *H. influenzae* 96.2% y *M. catarrhalis* 94.6%.¹¹

Los ancianos y pacientes inmunocomprometidos necesitan antimicrobianos mejorados sin comprometer su calidad de vida, éstos deberán tener una farmacocinética que permita ampliar el periodo de dosificación con mínima toxicidad y elevada eficacia; por lo que es necesario hacer estudios colaborativos no sólo de consumo, sino de los perfiles de resistencia frente a diversos patógenos en áreas geográficas diferentes que estén involucrados en las infecciones respiratorias.¹²

La eficacia de los antimicrobianos se define basándose en estudios periódicos de susceptibilidad *in vitro*, ensayos clínicos y experiencias terapéuticas empíricas, con la finalidad de evitar fallas terapéuticas, por otro lado, hay la necesidad de desarrollar nuevos antibióticos que permitan una mayor cobertura contra los gérmenes patógenos y que frenen la inducción de la resistencia bacteriana.¹³

Las nuevas fluoroquinolonas debido a su amplio espectro de actividad se han vuelto indispensables para el tratamiento de las infecciones respiratorias comunes en pacientes ambulatorios.¹⁴ Gatifloxacina, es una 8-metoxi fluoroquinolona sintética de generación avanzada en la que se han introducido varios cambios específicos para mejorar sus propiedades; tiene una vida media sérica prolongada, es activa contra diversas bacterias y se han reducido al mínimo sus propiedades indeseables como interacciones con otros medicamentos, unión a los receptores GABA, fototoxicidad y resistencia microbiana. Gatifloxacina tiene un espectro de actividad antimicrobiana más amplio que las fluoroquinolonas más antiguas y ejerce una potente actividad contra una am-

plia variedad de microorganismos grampositivos, gramnegativos, atípicos y microorganismos de difícil crecimiento.^{10,15} En un estudio de los 1,717 aislados de *S. pneumoniae* se encontró que estos aislamientos presentaron una susceptibilidad del 99.8% a gatifloxacina con una CIM₉₀ de 0.5 µg/mL.¹⁶

OBJETIVO

Evaluar la eficacia *in vitro* de gatifloxacina frente a diversos patógenos del tracto respiratorio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se reunieron 201 aislados bacterianos productores de diversas enfermedades respiratorias de igual número de pacientes con el diagnóstico clínico y sintomatología característica de infección respiratoria aguda (cuadro 1), a partir de diferentes tipos de muestras (cuadro 2), principalmente de pacientes ambulatorios de 4 centros de atención médica (HGZ IMSS No. 27, Hospital Infantil de México, CMN La Raza Hospital de Infectología y Laboratorios Clínicos Olarte y Akle) de agosto de 1999 a enero de 2000 en la ciudad de México, D.F.

Los aislados se analizaron en el laboratorio de bacteriología médica de la ENCB-IPN.

La validación de la identificación se hizo para un total de: 35 aislados de *Haemophilus influenzae*, 32 de *Streptococcus pneumoniae*, 25 de *Moraxella catarrhalis*, 55 de *Streptococcus pyogenes* y 54 de *Staphylococcus aureus*, empleando técnicas microbiológicas convencionales.¹

La CMI se llevó a cabo siguiendo las técnicas recomendadas por el Comité Nacional de Estándares para Laboratorios Clínicos de Estados Unidos (NCCLS).¹⁷

El control de calidad se realizó utilizando simultáneamente cepas de referencia de la American Type Culture Collection (ATCC) para cada grupo.¹⁷

Streptococcus pneumoniae ATCC 49619
Haemophilus influenzae ATCC 49247
Haemophilus influenzae ATCC 49766
Staphylococcus aureus ATCC 25923
Staphylococcus aureus ATCC 29213
Escherichia coli ATCC 25922
Escherichia coli ATCC 35218

Se evaluó la susceptibilidad de gatifloxacina frente a los 201 aislamientos utilizando el método CMI₉₀ por

Cuadro 1. Diagnósticos clínicos y agente causal.

Diagnóstico	<i>H. influenzae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>M. catarrhalis</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. aureus</i>	Total
Neumonía	5	4	0	0	7	16
Bronquitis aguda y crónica	13	6	2	0	8	29
Otitis media aguda y crónica	5	6	2	0	0	13
Sinusitis	6	11	5	6	29	57
Faringoamigdalitis	5	5	16	48	10	84
Laringotraqueítis	1	0	0	1	0	2
Total	35	32	25	55	54	201

Cuadro 2. Origen de la muestra y agente causal.

Origen de la muestra	<i>H. influenzae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>M. catarrhalis</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. aureus</i>	Total
Expectoración	15	0	3	0	25	43
Espudo	0	7	0	0	0	7
Hemocultivo	0	5	0	0	0	5
Exudado nasal	13	19	11	2	29	74
Exudado ótico	7	1	2	0	0	10
Exudado faríngeo	0	0	09	53	0	62
Total	35	32	25	55	54	201

medio del replicador de Steers.¹⁷ La sensibilidad de gatifloxacina GAT se comparó con: Ciprofloxacina CIP y otros antibióticos betalactámicos como ampicilina AMP, amoxicilina AMX, cefalexina CL, cefuroxima CXM, cefotaxima CTX, ceftriaxona CRO, cefepime FEP, ceftazidima CAZ, cefprozil CEF, imipenem IMP y amoxicilina/ácido clavulánico A/CA.

Haemophilus influenzae: El medio utilizado para su aislamiento y para la determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI) fue el agar de Mueller-Hinton (MH) suplementado con hemoglobina o polienriquecimiento al 1%. Los inóculos se prepararon utilizando una suspensión del crecimiento bacteriano en caldo de MH enriquecido de 24 h para obtener una turbidez comparable a la del tubo 0.5 del estándar de McFarland, el inóculo fue sembrado con el replicador de Steers en placas de MH enriquecido. Las CMIs se determinaron para cada antimicrobiano en diluciones dobles seriadas (0.01-256 µg/mL) colocadas en 15 placas de Petri, se sembró además en una placa de medio libre de antibiótico en donde se midió el crecimiento. Las placas fueron examinadas después de 18-24 h de incubación en atmósfera de CO₂ al 5% a 35°C. La CMI₉₀ se definió en todos los casos como la menor concentración del antimicrobiano que inhibió el crecimiento comparándolo con el crecimiento obtenido en el medio libre de antibióticos.

Streptococcus pneumoniae: Los aislamientos se cultivaron en agar de MH suplementado con sangre de carnero al 5%; se hizo una suspensión de colonias de 16-18 h del cultivo en caldo MH incubado a 35°C. El inóculo fue ajustado en su turbidez al estándar de 0.5 de McFarland que contiene aproximadamente 10⁴ UFC/mL, fueron colocados con el replicador de Steers en las placas de agar de MH suplementadas con sangre desfibrinada de carnero al 5% conteniendo las diferentes concentraciones de cada antibiótico y después de incubarse a 35°C por 24 h, se interpretaron los valores de corte de las CMIs, de acuerdo con las tablas de la NCCLS para obtener valores de susceptible o resistente.

Moraxella catarrhalis: Los inóculos fueron preparados a partir de las suspensiones obtenidas de los aislamientos incubados en caldo de MH se ajustaron en turbiedad (McFarland 0.5), se colocaron en placas de agar de MH con sangre desfibrinada de carnero al 5%

conteniendo las diluciones de los antimicrobianos. Se sembró con el replicador de Steers. Las CMIs fueron interpretadas después de incubar 18-24 h a 35°C.

Streptococcus pyogenes: Las muestras se sembraron en placas de agar sangre de carnero al 5% incubadas en aerobiosis, durante 24 h; las CMIs se realizaron con la misma técnica que para los neumococos.

Staphylococcus aureus: La caracterización y la susceptibilidad a los antimicrobianos de este microorganismo se llevó a cabo por técnicas estándares de microbiología y las de susceptibilidad por métodos de dilución utilizando el agar de MH; los inóculos fueron de 10⁴ UFC/mL y las placas fueron incubadas a 35°C por 24 h.

En todos los casos se colocaron las cepas de referencia para obtener el control de calidad interno y se leyeron los resultados de acuerdo con la NCCLS.

RESULTADOS

En el cuadro 3, se presentan los valores de corte que se tomaron para gatifloxacina, datos que fueron aprobados por la NCCLS en enero de 2000 y que serán publicados en el documento 2001-M100,^{15,18} incluimos aquí los valores de corte para la prueba de Kirby-Bauer en mm de diámetro de halo de inhibición, ya que la mayoría de los laboratorios clínicos la utilizan en la rutina, además se presentan los valores de corte de CMI₉₀ para los diferentes antibióticos evaluados (cuadro 4).

En las figuras 1 a 5 se muestra el porcentaje de aislados sensibles para cada uno de los patógenos estudiados frente a los diversos antimicrobianos estudiados.

Se observó que los aislados de *Haemophilus influenzae* (figura 1) fueron 100% susceptibles a gatifloxacina y por lo menos 2 de los 35 aislados estudiados presentaron resistencia a ciprofloxacina (5.7%), uno de cada dos aislamientos fue sensible a ampicilina (51.4%) y para los beta-lactámicos del grupo de las cefalosporinas estos aislados presentaron un rango de sensibilidad del 65.7-91.4%.

En la figura 2, se muestra la actividad *in vitro* de 13 antimicrobianos contra 32 aislados de *Streptococcus pneumoniae*, gatifloxacina mostró la sensibilidad más alta 96.9% seguido por ciprofloxacina e imipenem con un 93.8%, la ampicilina fue el antimicrobiano con menor actividad (60%). Las cefalosporinas de segunda, ter-

Cuadro 3. Valores de corte aprobados por la NCCLS para gatifloxacina.

Grupo de organismos	Kirby-Bauer valores de corte (mm)			CMI's valores de corte ($\mu\text{g/mL}$)			Observaciones
	Susceptible	Intermedio	Resistente	Susceptible	Intermedio	Resistente	
<i>Enterobacteriaceae</i>	≥ 18	15-17	≤ 14	≤ 2	4	≥ 8	Para aislados de IVU*
No <i>enterobacteriaceae</i>	≥ 18	15-17	≤ 14	≤ 2	4	≥ 8	
<i>Staphylococcus spp.</i>	≥ 18	15-17	≤ 14	≤ 2	4	≥ 8	Para aislados de IVU*
<i>Enterococcus spp.</i>	≥ 18	15-17	≤ 14	≤ 2	4	≥ 8	
<i>S. pneumoniae</i>	≥ 21	18-20	≤ 17	≤ 1	2	≥ 4	Sólo para St. Beta hemolítico
Otros <i>Streptococcus</i>	≥ 21	18-20	≤ 17	≤ 1	2	≥ 4	
<i>Haemophilus spp.</i>	≥ 18	15-17	≤ 14	≤ 0.5	-	-	
<i>N. gonorrhoeae.</i>	≥ 38	34-37	≤ 33	≤ 0.125	0.25	≥ 0.5	

Referencia ^{15,18}. *IVU= infecciones de vías urinarias**Cuadro 4.** Valores de corte aprobados por la NCCLS 2000, documento M100-S10 y 1999.

Antimicrobiano	<i>H. influenzae</i> CMI's valores de corte ($\mu\text{g/mL}$)			<i>S. pneumoniae</i> CMI's valores de corte ($\mu\text{g/mL}$)			<i>M. catarrhalis</i> CMI's valores de corte ($\mu\text{g/mL}$)			<i>S. pyogenes</i> CMI's valores de corte ($\mu\text{g/mL}$)		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Ciprofloxacina	≤ 1	-	-	≤ 2	4	≥ 8	≤ 1	2	≥ 4	$\leq 0.5^*$	1*	$\geq 2^*$
Ampicilina	≤ 1	2	≥ 4	≤ 2	4	≥ 8	$\leq 1^*$	2*	4*	≤ 0.25	05. -4	≥ 8
Cefalexina	≤ 4	8	≥ 16	≤ 0.5	1	≥ 2	8*	16*	$\geq 32^*$	$\leq 0.5^*$	1	$\geq 2^*$
Cefuroxima	≤ 4	8	≥ 16	≤ 1	2	≥ 4	$\leq 8^*$	16*	$\geq 32^*$	$\leq 0.5^*$	1*	$\geq 2^*$
Cefotaxima	≤ 2	-	-	≤ 0.5	1	≥ 2	≤ 8	16-32	≥ 64	≤ 0.5	1	≥ 2
Ceftriaxona	≤ 2	-	-	≤ 0.5	1	≥ 2	≤ 8	16-32	≥ 64	≤ 0.5	1	≥ 2
Cefepime	≤ 2	-	-	≤ 0.5	1	≥ 2	≤ 8	16	≥ 32	≤ 0.5	1	≥ 2
Ceftazidima	≤ 2	-	-	0.5*	1*	2*	≤ 8	16	≥ 32	≤ 0.5	1*	$\geq 2^*$
Cefprozil	≤ 8	16	≥ 32	≤ 2	4	≥ 8	≤ 8	16-32*	$\geq 64^*$	$\leq 0.5^*$	1*	$\geq 2^*$
Imipenem	≤ 4	-	-	≤ 0.12	0.25-0.5	≥ 1	≤ 4	8	≥ 16	$\leq 0.5^*$	-	-
Amoxicilina/clavulanato	$\leq 4/2$	-	$\geq 8/4$	$\leq 2/1$	4/2	$\geq 8/4$	4/2*	-	$\geq 8/4^*$	$\leq 0.5/0.25^*$	1/0.5*	$\geq 2/1$

Referencia ¹⁷

* M100-S9 1999

S = Sensible

I = Sensibilidad intermedia

R = Resistente

cera y cuarta generación presentaron porcentajes de sensibilidad relativamente similares (84.4-90.6%). Se considera que *S. pneumoniae* no es productor de beta-lactamasas, sin embargo; se debe vigilar la resistencia a la penicilina y a otros beta-lactámicos.

M. catarrhalis, fue altamente sensible a las dos fluoroquinolonas evaluadas (100%); el 36% fue susceptible a ampicilina, 48% a amoxicilina y el 68% a cefalexina; sin embargo, fue susceptible en un 100%

a ceftriaxona, cefepime, ceftazidima e imipenem, (figura 3).

En este estudio se encontró que *S. pyogenes* sigue siendo altamente sensible a ampicilina amoxicilina y a la combinación de amoxicilina/clavulanato; sin embargo, deben valorarse algunas cepas ya que fueron resistentes a cefotaxima, ceftriaxona y cefepime (figura 4). En el 40th ICAAC organizado por la Asociación Americana de Microbiología (ASM) en Toronto, Canadá se

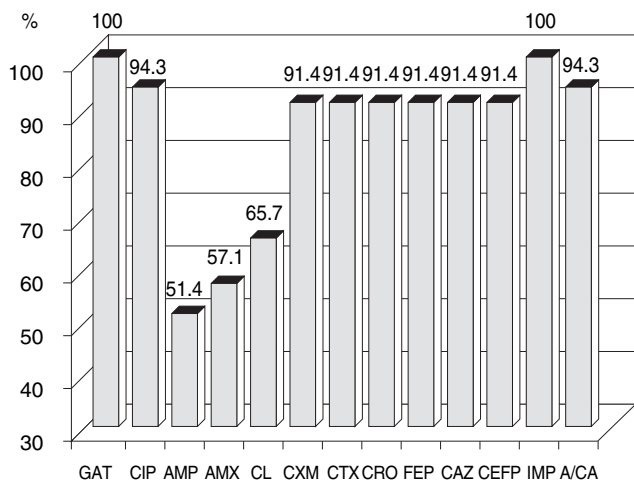


Figura 1. % de aislados sensibles de *H. influenzae* (n = 35) a gatifloxacina vs 12 diferentes antimicrobianos.

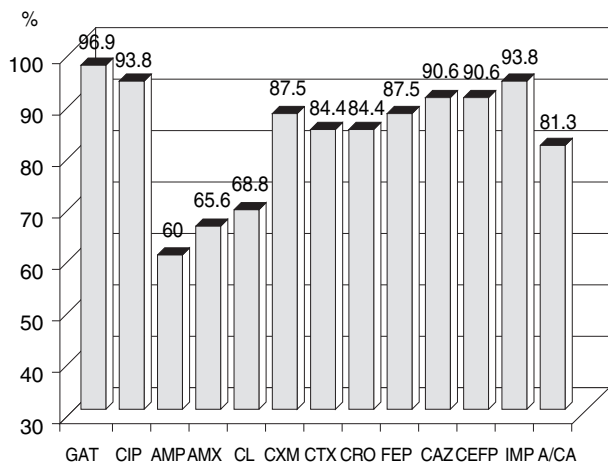


Figura 2. % de aislados sensibles de *S. pneumoniae* (n = 32) a gatifloxacina vs 12 diferentes antimicrobianos.

menciona un aumento de resistencia intermedia a cefaclor y cefalexina con 45 y 9% respectivamente en 211 aislados a pesar de que todos fueron sensibles a penicilina, antibiótico que no fue empleado en este estudio.¹⁹

En la figura 5 se observa que gatifloxacina e imipenem fueron los antimicrobianos más activos contra los aislamientos de *Staphylococcus aureus* (98.1%) y 2 de las 54 cepas de *S. aureus* fueron resistentes a ciprofloxacina (3.7%). Ampicilina y amoxicilina presentaron las sensibilidades más bajas 38.9 y 55.6% respectivamente, seguidos de ceftazidima (75.9%), aquí vale la pena

analizar que el 21.8% fue resistente a discos de oxacilina 1 µg, estos aislados se consideran resistentes a penicilina y a todos los beta-lactámicos; aunque los niveles de sensibilidad a cefalosporinas estuvieron entre 90.7-94.4% exceptuando a ceftazidima (75.9%). En este estudio preferimos utilizar discos de oxacilina 1 µg en lugar de discos de meticilina 5 µg debido a que resiste la degradación y es excelente para detectar la heterorresistencia además de que correlacionan los reportes de resistencia/sensibilidad con respecto a meticilina.

En el cuadro 5, se muestran las actividades *in vitro* de gatifloxacina vs ciprofloxacina y ampicilina en don-

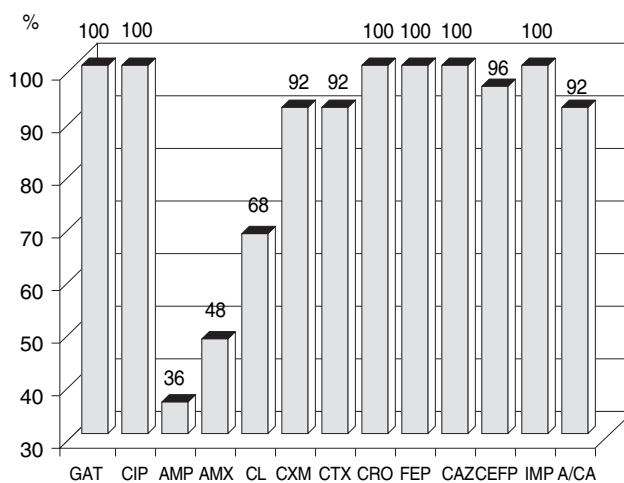


Figura 3. % de aislados sensibles de *M. catarrhalis* (n = 25) a gatifloxacina vs 12 diferentes antimicrobianos.

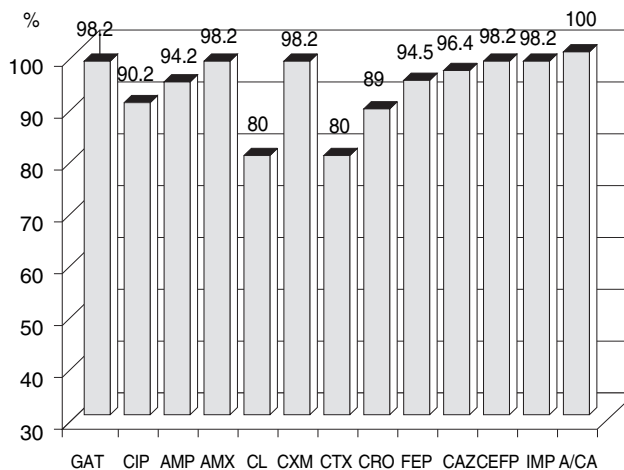


Figura 4. % de aislados sensibles de *S. pyogenes* (n = 55) a gatifloxacina vs 12 diferentes antimicrobianos.

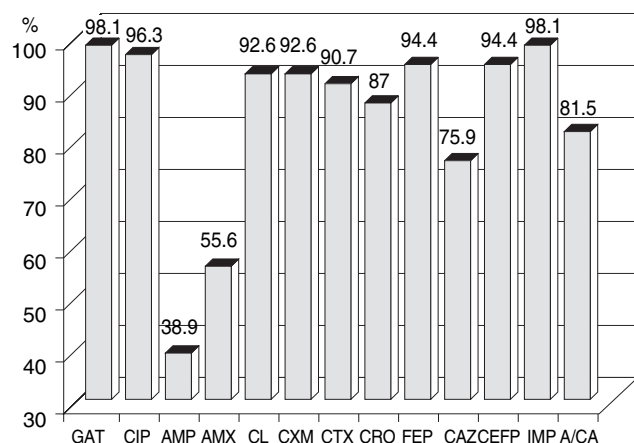


Figura 5. % de aislados sensibles de *S. aureus* (n = 54) a gatifloxacina vs 12 diferentes antimicrobianos.

de se observa que las CMI₅₀ de gatifloxacina tuvieron intervalos de acción a menor concentración y se obtuvo un porcentaje bajo de resistencia (0-3.1%). *Haemophilus influenzae* presentó rangos excelentes de acción para gatifloxacina (0.01-0.06 µg/mL) con una CMI₉₀ de 0.06 µg/mL. En el caso particular de *Streptococcus pneumoniae* presentó una resistencia de 3.1% (1/32) con una CMI₉₀ 2.0 µg/mL. *Moraxella catarrhalis* no presentó resistencia a las fluoroquinolonas evaluadas a diferencia de ampicilina que resultó con 63% de resistencia. La resistencia de *Staphylococcus au-*

reus a gatifloxacina fue del 1.9% (1/54) con una CMI₉₀ de 4 µg/mL. Gatifloxacina fue de 2-10 más potente que ciprofloxacina y mejor que los otros antimicrobianos evaluados.

DISCUSIÓN

Las infecciones respiratorias continúan siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* son los agentes infecciosos bacterianos reconocidos como causa importante de infecciones del tracto respiratorio.¹

Los microorganismos en su evolución tienden a presentar una mejor relación huésped parásito, pero esto no es una regla general ya que puede ocurrir que los patógenos cambien a formas más virulentas o más resistentes. En Estados Unidos se produjeron anualmente 20,000 toneladas de antibióticos en 1999, 80 veces más que en 1954, esto ha inducido a las bacterias ha evolucionar bajo una presión selectiva que favorece el desarrollo de cepas resistentes.²⁰ Se piensa que el uso inapropiado de los antimicrobianos es un factor que contribuye al desarrollo de la resistencia de los mismos. Este es también un problema grave en Latinoamérica, en general, los antibióticos están disponibles

Cuadro 5. Actividad *in vitro* de gatifloxacina vs otros antibióticos.

Microorganismo	N.E	Antimicrobiano	Rango	Valores de µg/mL		% resistencia
				CMI ₅₀	CMI ₉₀	
<i>H. influenzae</i>	35	GAT	0.01-0.06	0.03	0.06	0
		CIP	0.01-0.5	0.06	0.5	2.8
		AMP	0.5-8	2	8	50
<i>S. pneumoniae</i>	32	GAT	0.01-1	0.25	0.5	3.1
		CIP	0.01-2	1	2	6.2
		AMP	0.03-32	0.5	4	40
<i>M. catarrhalis</i>	25	GAT	0.01-0.06	0.03	0.06	0
		CIP	0.01-0.5	0.06	0.5	0
		AMP	2-64	8	32	63
<i>S. pyogenes</i>	55	GAT	0.01-0.5	0.25	0.5	1.8
		CIP	0.01-1	0.5	1	9.8
		AMP	0.01-0.5	0.062	0.5	5.8
<i>S. aureus</i>	54	GAT	0.01-2	1	2	1.8
		CIP	0.01-4	2	4	3.6
		AMP	0.03-16	2	8	62.5

NE = Número de aislados evaluados.

sin prescripción médica y la automedicación es común en un gran número de estos países.²¹

En el mercado existen docenas de antimicrobianos disponibles para el tratamiento de infecciones respiratorias, sin embargo, es necesario desarrollar nuevos agentes o validar la eficacia de los disponibles; ya que muchos de los patógenos habituales han desarrollado resistencia y por lo tanto, es necesario que los nuevos antimicrobianos se verifiquen sus perfiles de susceptibilidad; además se deben considerar otros efectos entonces, sirven para reducir las reacciones adversas en los pacientes sin comprometer su calidad de vida, la farmacocinética mejorada permite ampliar el periodo de dosificación y podría ser mejor tolerado por los enfermos.

El tipo de infección y el diagnóstico presuntivo del médico son importantes para determinar el tipo de exudado que se va a obtener; en este estudio 15 de las 36 cepas de *H. influenzae*, provenían de expectoración; 13 de exudados nasales y el resto de otro tipo de exudados; sin embargo, el diagnóstico clínico es importante para correlacionar y determinar el valor de un aislamiento; además, es necesario considerar la edad de los pacientes, ya que en los niños pequeños son frecuentes las infecciones virales, pero también es conocido que entre 1 y 4 años de edad las infecciones por *H. influenzae* son muy frecuentes causando: otitis media e infecciones de vías respiratorias bajas como laringotraqueítis. En México, los estudios de expectoración para el aislamiento de bacterias causantes de infecciones de vías respiratorias agudas casi no se envían al laboratorio de microbiología, consideramos que se debe reforzar la enseñanza médica continua que permita a los médicos en lugar de enviar exudados nasales y faríngeos; por lo tanto, siempre que se sospeche infección respiratoria aguda de vías bajas se debe recomendar el cultivo de expectoración, ya que los aislados obtenidos de otros sitios pueden no ser representativos de la infección con excepción de diagnóstico de faringitis aguda estreptocócica. Además, uno de los motivos por los que no se hace estudio de expectoración es porque implica selección y eliminación de aquellas muestras que son sólo saliva y por lo tanto no tienen leucocitos observables en el frote directo observado en fresco con la técnica Normasky. En este estu-

dio el diagnóstico clínico fue infección respiratoria aguda y la toma de muestra se hizo de acuerdo a lo recomendado por el médico.

En el caso de *S. pneumoniae*, 19 de las muestras fueron exudados nasales y sólo 7 provenían de esputo, aquí vale la pena analizar que frente a un cuadro agudo de neumonía, bronquitis u otitis media, el neumococo puede ser el agente causal y algunos médicos recomiendan el hemocultivo como una alternativa para recuperar el patógeno, nosotros tuvimos 5 aislamientos de hemocultivo de paciente pediátrico que correlacionaron con diagnóstico de neumonía y/o bronquitis aguda.

M. catarrhalis, se recuperó en su mayoría de exudados faríngeos o nasales y en quince de ellas el diagnóstico presuntivo fue de infección de vías respiratorias, en estos exudados no se aisló ningún otro patógeno; vale la pena considerar que esta bacteria no se investiga de rutina en exudados faríngeos, ya que se considera como parte de la microbiota normal de manera que el diagnóstico clínico, aquí es determinante y debe considerarse por el clínico la importancia e interpretación del aislamiento.

El aislamiento en vías respiratorias altas de *S. aureus* en la mayoría de los casos, se considera como parte de la "flora normal" y aunque en este estudio sí se incluyeron los aislamientos para conocer el perfil de susceptibilidad, llama la atención que el diagnóstico de sinusitis y aun de bronquitis crónica pidieran estar relacionados con esta bacteria, de ahí la importancia de que en el informe de laboratorio se debe de incluir el crecimiento expresado en cruces, ya que cuando se recupera *S. aureus* en forma de cultivo puro es muy probable que sea el agente causal, pero cuando sólo se recuperan de 2 a 3 colonias éstas pueden provenir de la "flora normal" y el rango de portadores asintomáticos suele ser mayor al 20%. En infecciones intrahospitalarias sí es conveniente estudiar cuidadosamente a los estafilococos, ya que la proporción de aislados resistentes a meticilina puede ser muy elevada; en este estudio el 21.8% fueron resistentes a oxacilina.

En la revisión de microorganismos del Norte y Sudamérica del estudio SENTRY 1997, todos los aislamientos de *Haemophilus influenzae* (n = 1400) y *Moraxella catarrhalis* (n = 600) fueron sensibles a gatifloxacina con una CIM₉₀ de 0.03 µg/mL para ambos

microorganismos,¹⁶ lo que correlaciona con nuestros resultados ya que las CMI₉₀ para estos dos microorganismos fueron de 0.06 µg/mL.

De los antimicrobianos estudiados, gatifloxacina tuvo el más amplio espectro de actividad contra los patógenos recolectados durante este estudio; alrededor del 96.9-100% de las cepas de *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *S. pyogenes* y *S. aureus* fueron susceptibles a gatifloxacina.

En el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en 1998, se estudiaron 42 aislados invasivos de *S. pneumoniae* y se reportó 40% de resistencia a penicilina y tetraciclina y 69% de resistencia a trimetoprim sulfametoxazol, lo que muestra que existe multiresistencia no sólo a penicilina sino a otros antibióticos.²² En nuestro estudio la resistencia de neumococo a oxacilina fue del 40.6% y se presume como en el estudio anterior que estos aislados no son productores de beta lactamasas, sino que el mecanismo de resistencia se produce por alteración de las proteínas fijadoras de penicilina (PBP).²²

En un reporte donde se evaluó la eficacia de las quinolonas para bacterias grampositivas y negativas los niveles de CMI₉₀, fueron muy similares a los nuestros; sin embargo, destacan la importancia de evaluar la actividad *in vitro* de las nuevas quinolonas contra bacterias atípicas tipo *Chlamydia pneumoniae*, *C. trachomatis*, *Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae*.²³

Existe experiencia clínica con gatifloxacina en infecciones del tracto respiratorio y en un estudio multicéntrico doble ciego se comparó la seguridad y eficacia de gatifloxacina vs cefuroxima de 250 mg en 211 pacientes con bronquitis aguda y crónica exacerbada, la curación clínica fue de 89% para gatifloxacina y 77% para cefuroxima; analizando los resultados el grado de curación cuando estuvo presente *S. pneumoniae* fue del 100% para gatifloxacina vs 38% para cefuroxima. En *H. influenzae* hubo el 100% de cura (10/10) para gatifloxacina y 75% para cefuroxima (9/12).²⁴

En la elección de la terapia empírica de las infecciones del tracto respiratorio deben considerarse algunas variables como experiencia clínica y epidemiológica así como realizar periódicamente un estricto monitoreo local de los perfiles de sensibilidad para hacer

una mejor elección de la terapéutica que asegure una excelente respuesta clínica.

REFERENCIAS

1. Giono CS. Agentes bacterianos de infecciones respiratorias: En infecciones respiratorias agudas y crónicas Eds. García ML, Giono CGS, Pacheco CR, Escobar GA, Valdespino GJL. INDRE-SS. México 1994:401-414.
2. Ramírez JA. Introduction, challenges in the management of respiratory tract infections: a role for the new fluoroquinolone, gatifloxacin introduction. J Resp Dis 1999;(suppl.20)(11):S6-S10.
3. Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. Science 1992;257:1064-1072.
4. Weinberg GA, Spitzer E, Murray P, Ghafoor A, Montgomery J, Tupasi T, Granoff. The BOSTID *Haemophilus influenzae* susceptibility study group. Antimicrobial susceptibility patterns of *Haemophilus influenzae* from children in eleven, developing nations. W.H.O. Bull. OMS 1990;68:179-184.
5. Schimtz FJ, Krey A, Gelsel R, et al. Susceptibility of 302 MRSA isolates from 20 European University Hospitals to vancomycin and alternative antistaphylococcal compounds. Eur J Clin Microbiol Infect Dis (en prensa).
6. Barriga AG, Castillo TN, Alarcón ON, Rojas ML. Susceptibilidad *in vitro* de microorganismos causales de infecciones graves en pacientes hospitalizados. Rev Mex Patol Clin 1996; 43(1):43-46.
7. Calderón E, Conde G, Gatica R, Rivera R, Hernando N, Barriga G, Hill J, Romero G. Antimicrobial resistance among bacterial isolates from children. Current Therapeutic Research 1993;54(5):482-492.
8. Giono CS, Carrillo JL. Uso y abuso de los antibióticos. Investigación Hoy (IPN). México 1997;75:20-27.
9. Sifuentes OJ, Donis HJ, Arredondo GJL, Escalante RO, Macías A, Muñoz JM, Ontiveros L, Novoa FO, Rodríguez SR, Rolón AL, Soriano B, Tinoco JC. Informe sobre resistencia bacteriana: Estudio piloto en seis centros de México. Rev Panam Infectol 1999; (suppl 1):S45-S47.
10. Ramírez JA, Nguyen T, Tellier G, Coppola G, Bettis R, Dolmann A, St-Pierre C, Mayer H. Treating community-acquired pneumonia with once-daily gatifloxacin vs twice-daily clarithromycin. J Resp Dis 1999;(suppl 20) (11A):S40-S48.
11. Ball AP, Tillotson G. Lower respiratory tract infection therapy: the role of ciprofloxacin. J Intern Med Research 23:315-327.
12. Barriga AG, Alarcón O, Montaña de Plata C. Susceptibilidad *in vitro* de bacterias causales infección adquirida en la comunidad. Rev Enf Inf en Ped Mex 1997;11(42):52-58.
13. Jacobs MR. Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Rational antibiotic choices. Am J Med 1999;106(5A):19S-25S.
14. Hosaka M, Yasue T, Fukuda H, et al. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of AM-1166, a new 6-fluoro-8-methoxyquinolone. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:2108-17.
15. Investigator's Brochure, Gatifloxacin (BMS-206584, Am-1155). Bristol-Myers quibb Company, Nov. 1996.
16. Jones RN, Pfaller MA, Doern GV, Beach M. SENTRY Participant Group. Antimicrobial activity of gatifloxacin, a newer 8-methoxy fluoroquinolone, tested against over 23,000 recent clinical isolates from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997. Presented at the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, September 1998.

17. NCCLS. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Document M100-S9;19(1):63-104 NCCLS 2000 m7-A5;20(2):1-28 Wayne Penn USA 1999.
18. Ramírez A, Molina J, Dolmann A, Fogarty C, DeAbate A, Breen J, Skuba K. Gatifloxacin treatment in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis: Clinical trial result. *J Resp Dis* 1999;(suppl 20) (11):S30-S39.
19. Melo MCN, Figueiredo AMS, Ferreira CBT. Antimicrobial susceptibility and genome diversity among *Streptococcus pyogenes* strains isolated in Brazil. 40th ICAAC, Toronto, Canada ASM 2000; (Abstract 170):73.
20. Armelagos GJ. Redes planetarias para los microbios. *Mundo Científico. La Recherche en español* 1999;197:57-60.
21. Orrantia GR, Silva H, Pontani DR y el grupo de estudio Artemis para América Latina. El proyecto Artemis. Un estudio sobre la actividad de algunos antibióticos de uso común para el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio en diez países latinoamericanos. *Rev Panam Infectol* 1998;2(2):68-75.
22. Rivera PCM. Estudio de resistencia a penicilina en cepas de *Streptococcus pneumoniae* de origen clínico por perfiles de PBP y PCR. Tesis de Maestría. ENCB-IPN, México 1998.
23. Blondeau JM. A review of the comparative *in vitro* activities of antimicrobial agents, with a focus on five new "respiratory quinolones". *J Antimicrob Chemother* 1999;43(Suppl. B):1-11.
24. DeAbate CA, McIvor PA, McElvaine P, Skuba K, Pierce PF. Gatifloxacin vs cefuroxime axetil in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Resp Dis* 1999;(suppl 20) (11):S23-S29.