

Gatifloxacina en el tratamiento de la exacerbación aguda de la bronquitis crónica en México

LAURA ESCOBEDO,* RAMIRO AVILÉS,** ISIDRO ZAVALA,*** ADRIÁN RENDÓN,**** AURORA ORZECHOWSKI,*****
 FRANCISCO TORRE BOLIO,***** FRANCISCO MORENO,***** ONOFRE MORÁN,***** RICARDO
 TAMEZ,***** ERNESTINA RAMÍREZ,* CRISTINA SALDATE,** JUAN A BARBOSA,** GUADALUPE MARCANO,***
 KARLA KANCHEFF,**** GABRIEL CONTRERAS,***** ANDREA PHILIPPE*****

RESUMEN

Serie de casos, multicéntricos, llevados a cabo en 91 pacientes de México, para evaluar la eficacia clínica, bacteriológica y la seguridad de la gatifloxacina oral (400 mg una vez al día durante 7 a 10 días) en el tratamiento de la exacerbación aguda de la bronquitis crónica. La respuesta clínica al final del tratamiento fue curación en 69 pacientes (76%), mejoría en 14 pacientes (15%) y falla en uno (1%), siendo 7 pacientes (8%) no evaluables. En una visita posterior para evaluar recaída la respuesta final fue curación en 75 pacientes (82%), recaída en 5 pacientes (6%) e imposible de determinar en 11 pacientes (12%) de los pacientes. En todos los 20 pacientes en los que se pudo aislar un microorganismo considerado patógeno (22%) se logró su erradicación tras la antibioticoterapia. Los eventos adversos más comunes fueron gastrointestinales (náusea, dolor abdominal, diarrea y flatulencia). La gatifloxacina fue eficaz y segura cuando se administró durante 7 a 10 días en el tratamiento de la exacerbación aguda de la bronquitis crónica. Sin embargo, este estudio clínico no permite evaluar el beneficio de la gatifloxacina en relación a otros antibióticos, e incluso, en comparación al no uso de algún antimicrobiano.

Palabras clave: bronquitis crónica, fluoroquinolona, gatifloxacina, México.

ABSTRACT

Multicenter case-series to evaluate safety and clinical and bacteriologic efficacy of oral gatifloxacin, 400 mg once a day during 7-10 days, in the treatment of 91 patients with an acute exacerbation of chronic bronchitis in Mexico. Clinical response in the end of treatment visit was: 69 patients cured (76%), 14 patients improved (15%) and one patient failed (1%); there were 7 patients (8%) unable to be assessed in a subsequent visit to evaluate relapse. Final response, was: cure in 75 patients (82%), relapse in 5 patients (6%) and 11 patients were unable to be assessed (12%). In all 20 (22%) patients in whom a microorganism considered pathogenic was isolated (35%), bacteriologic eradication was achieved. Most commonly reported adverse events were nausea, abdominal pain, diarrhea and flatulence. Gatifloxacin proved to be safe and effective when administered during 7-10 days to Mexican patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. Yet, this study does not assess the benefit of gatifloxacin relative to other antibiotics or to with holding any antimicrobial therapy.

Key words: chronic bronchitis, fluoroquinolone, gatifloxacin, Mexico.

* Clínica de Tabaquismo, Hospital General de México, México D.F.

** Centro de Investigación del Noroeste, SC, Tijuana, B.C.

*** Departamento de Medicina Interna, Hospital Ángel Leáno, Universidad Autónoma de Guadalajara, Zapopan Jalisco.

**** Departamento de Neumología, Hospital Universitario, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L.

***** Hospital Ángeles del Pedregal, México, D.F.

***** Clínica de Mérida, Mérida Yucatán.

***** Consultorio Particular, San Luis Potosí.

***** American British Cowdry Medical Center, México D.F.

***** Pharmaceutical Research Institute, Bristol-Myers Squibb México.

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

Correspondencia: Dra. Laura Escobedo, Adscrito Clínica de Tabaquismo. Hospital General de México. Dr. Balmis No.148 Col. Doctores C.P. 06726 México D.F.

INTRODUCCIÓN

La bronquitis crónica se define como la persistente con producción de esputo por más de 3 meses durante dos años consecutivos, cuando se hayan excluido otras causas de la crónica. La definición implica la presencia de obstrucción al flujo aéreo que puede o no estar presente al momento del diagnóstico y que generalmente es progresiva, pudiendo ser reversible en forma parcial y acompañarse de hiperreactividad bronquial.^{1,2}

La bronquitis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. En los Estados Unidos, aproximadamente 14 millones de personas sufren de este padecimiento y constituye la cuarta causa de mortalidad.³ En México no se conoce con exactitud la magnitud de esta patología debido a que se carece de estudios epidemiológicos confiables, pero se puede conocer la problemática de esta entidad en base a la demanda de consulta neumológica y hospitalización en dos hospitales de concentración nacional como el Instituto de Enfermedades Respiratorias (INER) y el Hospital General de México (HGM). En el INER la bronquitis crónica representa la segunda causa de consulta neumológica. En el HGM la primera, calculándose que cada paciente con bronquitis crónica tiene de 6 a 8 exacerbaciones al año, representando además la segunda causa de internamiento.

La bronquitis crónica tiene un origen multifactorial, en el cual intervienen factores ambientales y defectos en la respuesta del organismo frente a agresiones diversas como el humo del tabaco, el entorno urbano y la actividad laboral realizada en ambientes con gases como NO₂ y SO₂. En los países anglosajones cerca del 80% de los pacientes con EPOC tienen o han tenido una historia de tabaquismo crónico. La aparición y gravedad de la enfermedad guarda relación con la duración y el grado de tabaquismo. Al parecer, existe un antecedente de aproximadamente 20 años de uso antes de que se manifieste plenamente la enfermedad, siendo la predisposición personal muy importante ya que no todos los fumadores desarrollan obstrucción aérea con consecuencias clínicas.⁴

En México se han atribuido más del 90% de los casos al tabaquismo y un 10% a factores laborales y ambientales, entre ellos la exposición a humo de leña.⁵

Sin embargo, en el HGM de los años de 1989 a 1993 se encontró que de un total de 1,676 casos de EPOC, el 61% fueron mujeres de las cuales sólo el 45% fumaba mientras que el resto tenía como antecedente la exposición al humo de leña.

En los Estados Unidos, las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica son responsables de 14 millones de consultas médicas por año, siendo una de las enfermedades más comunes a las que se enfrenta el médico familiar. Las exacerbaciones se definen como un episodio de descompensación respiratoria que, excluyendo a la neumonía, se caracteriza por un aumento en la frecuencia y severidad de la tos, aumento en la producción y purulencia de la expectoración, aumento de la disnea y fiebre. A la auscultación del tórax en ocasiones se documentan sibilancias o estertores.

Los episodios de exacerbación aguda limitan la actividad del enfermo con compromiso de la función pulmonar y en ocasiones requieren hospitalización por insuficiencia respiratoria aguda. De estos pacientes un 20 a 60% requieren ingresar a la terapia de cuidados intensivos respiratorios para apoyo con ventilación mecánica, con una mortalidad del 10 al 30%. Los factores asociados a esta mortalidad incluyen edad mayor o igual a 65 años, la severidad de la insuficiencia respiratoria y la admisión a terapia intensiva.⁶

Aproximadamente más de la mitad de las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica son atribuidas a infección bacteriana, los patógenos más frecuentemente aislados son *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*, pero también se han implicado otros patógenos como *Klebsiella sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Staphylococcus aureus* y enterobacterias. El uso de terapia antibiótica ha demostrado su utilidad en estos eventos con mejoría de los datos clínicos y la obstrucción al flujo aéreo.⁷

En pacientes con exacerbaciones frecuentes de la bronquitis crónica, comorbilidad y uso reciente de antibióticos, se ha observado una incidencia alta de resistencia bacteriana a diversos antibióticos comúnmente usados en el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica, tales como penicilina, cefalosporinas y macrólidos.⁸ Recientemente, las fluoroquinolonas han demostrado su utilidad en el tratamiento de estos eventos clínicos.

La gatifloxacina es una nueva 8-metoxi fluoroquinolona con un amplio espectro antimicrobiano, que abarca tanto gram positivos sensibles a la meticilina y algunas cepas de *S. aureus*, *neumococos* y *enterococos* resistentes a la meticilina, como microorganismos gram negativos, microorganismos atípicos como *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella pneumophila*, anaerobios como *B. fragilis* y también posee actividad contra algunas especies de micobacterias.

La estructura de la gatifloxacina con la sustitución del halógeno en la posición 8 por un grupo metoxi confiere: mayor potencia contra las topoisomerasas II y IV, enzimas esenciales para la replicación, transcripción y reparación del DNA bacteriano; y disminuye la probabilidad de que se desarrolle resistencia bacteriana, ya que las bacterias requerirán mutaciones en ambas enzimas para desarrollar resistencia.⁹ Otra ventaja de la sustitución del halógeno es que se elimina el potencial de fototoxicidad comúnmente asociado a las fluoroquinolonas.

La gatifloxacina ha sido previamente evaluada en más de 10,000 pacientes con infecciones del tracto respiratorio a nivel mundial. En pacientes con exacerbación aguda de la bronquitis crónica, se ha encontrado una eficacia clínica del 90% vs un 77% para la cefuroxima.¹⁰ En este estudio la gatifloxacina fue evaluada en pacientes mexicanos no hospitalizados con exacerbación aguda de la bronquitis crónica en 8 centros.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue abierto, no-comparativo y se llevó a cabo en diversas ciudades de la República Mexicana: Guadalajara, Jalisco, Mérida, Yucatán, México, D.F., Monterrey, Nuevo León, San Luis Potosí, SLP y Tijuana BC. Los objetivos del estudio fueron evaluar la eficacia clínica, bacteriológica y el perfil de seguridad de la administración oral de 400 mg de gatifloxacina, una vez al día y durante 7-10 días, en el tratamiento de la exacerbación aguda de la bronquitis crónica, posiblemente de origen bacteriano. El diseño y la conducción del estudio fueron aprobados por los Comités Científicos y de Ética de las instituciones participantes y el Comité de Ética de la Universidad de Medicina "La Salle", para aquellos sitios que no contaban con un

comité propio. El estudio fue conducido de acuerdo a los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas y los lineamientos de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) para la evaluación de nuevos agentes antiinfecciosos en el tratamiento de infecciones respiratorias.

Criterios de inclusión: Se incluyeron a pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, que cursaran con una exacerbación aguda de bronquitis crónica, en quienes estuviera indicado tratamiento oral ambulatorio y que contaran con un informe de consentimiento firmado. Se consideró que los pacientes cursaban con una exacerbación aguda de bronquitis crónica posiblemente de origen bacteriano cuando dos o más de los siguientes signos/síntomas estaban presentes: aumento de la tos y/o disnea, aumento del volumen del esputo, aumento de la purulencia del esputo, presencia de esputo purulento (definido como más de 25 polimorfonucleares a 40X). Estos criterios se basaron en los criterios definidos por Anthonisen.¹¹

Criterios de exclusión: Los principales criterios de exclusión fueron: más de una dosis de algún antimicrobiano durante los 14 días previos al inicio de tratamiento, pacientes con enfermedad inmune; pacientes que pudieran requerir otros antimicrobianos sistémicos durante el estudio; pacientes con insuficiencia renal conocida; pacientes con hipersensibilidad significativa a las quinolonas o mujeres embarazadas o que estuvieran lactando.

Los pacientes recibieron tratamiento durante 7 a 10 días y fueron evaluados por un médico en cuatro ocasiones. La primera evaluación se realizó hasta 48 horas antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano y consistió en una historia clínica y exploración física completa, toma de muestras de sangre, orina y esputo, y de una radiografía de tórax. A los 3-5 días de iniciado el tratamiento, en una visita o por lo menos mediante una llamada telefónica, se interrogó al paciente sobre la evolución de los signos y síntomas de infección aguda, el apego al tratamiento y si habían ocurrido o no eventos adversos. Una vez concluido el tratamiento (1 a 6 días), se repitió la evaluación clínica y física completa, incluyendo la toma de exámenes de laboratorio y, si era posible, una muestra de expectoración. En esta visita se evaluó la respuesta clínica y micro-

biológica de acuerdo a la evolución de los signos y síntomas de infección aguda (cuadro 1) y a la presencia o no de algún patógeno en la muestra de expectoración del final de tratamiento. La posibilidad de recaída de los pacientes se evaluó a los 7-14 días después de haber terminado tratamiento, realizándose exploración física completa y si era necesario toma de exámenes de laboratorio y/o muestra de expectoración.

Los estudios realizados incluyeron: biometría hemática completa, química sanguínea (glucosa, BUN, creatinina, pruebas de funcionamiento hepático), examen general de orina, prueba de embarazo para las mujeres con potencial reproductivo y una radiografía de tórax. El objeto de la radiografía de tórax era descartar la presencia de neumonía. Los estudios de laboratorio fueron realizados en laboratorios calificados que participan en programas de control de calidad. Los aislamientos microbiológicos fueron evaluados para susceptibilidad a gatifloxacina y a otros antibióticos según las recomendaciones para difusión en disco en agar de NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards).¹⁵

La respuesta terapéutica se evaluó en términos de respuesta clínica y microbiológica. Se definió como pacientes "clínicamente evaluables" a aquellos pacientes que cumplían con la definición de exacerbación aguda de bronquitis crónica, según los criterios previamente descritos, aquellos que recibieron un mínimo de 5 días de tratamiento con el medicamento de estudio y que tuvieron una evaluación al final del tratamiento. Todos los pacientes fueron evaluados para seguridad, esto es, eventos adversos reportados y cambios clínicamente importantes en los parámetros de laboratorio.

La respuesta clínica al final del tratamiento se clasificó como: 1) Cura: cuando todos los signos y síntomas relacionados con la infección aguda habían retornado al nivel basal del sujeto. 2) Mejoría: si había resolución incompleta de los signos y síntomas de infección aguda, sin nuevos signos o síntomas de infección aguda y sin necesidad de continuar con terapia antimicrobiana. 3) Fracaso: cuando los signos y síntomas relacionados con la infección aguda no habían mejorado o habían empeorado, después de por lo menos tres días de tratamiento, o habían aparecido nuevos signos y síntomas clínicos de infección aguda; y/o si el paciente requirió de otro antimicrobiano para el

Cuadro 1. Signos y síntomas de infección aguda.

Producción de esputo
Tos
Disnea
Fiebre
Irritación de garganta
Oppresión torácica
Dolor torácico
Sibilancias audibles
Sibilancias a la auscultación
Estertores

tratamiento de este episodio agudo a pesar de la resolución de signos y síntomas. 4) Imposible de determinar: cuando no era posible clasificar a los pacientes como cura, mejoría o fracaso.

La posibilidad de recaída fue evaluada en una visita realizada 7 a 14 días después de haber terminado el tratamiento. Se catalogó la respuesta como recaída cuando: 1) los signos y síntomas de infección aguda empeoran o reaparecen después de haber presentado resolución o mejoría; 2) el paciente recibió tratamiento antimicrobiano alterno debido a persistencia o empeoramiento de signos y síntomas de infección aguda durante el periodo postratamiento.

La respuesta microbiológica fue posible de realizar en aquellos pacientes que eran clínicamente evaluables y que tuvieron un microorganismo aislado en la muestra de expectoración antes de iniciar tratamiento y que a su vez fuera considerado como patógeno para una exacerbación aguda de bronquitis crónica. La respuesta se definió como *erradicado*: cuando el patógeno original estaba ausente en una muestra tomada al final del tratamiento; como *presuntamente erradicado*: cuando no fue posible obtener una muestra de expectoración (es decir, no había material para efectuar el cultivo) y la respuesta clínica fue "cura"; como *persistente*: cuando persistía la presencia del patógeno original en la muestra al final del tratamiento; y como *presuntamente persistente*: cuando no fue posible obtener una muestra de expectoración y la respuesta clínica fue "falla".

RESULTADOS

Se reclutaron un total de 91 pacientes entre noviembre de 1999 y abril del 2000, cuyas características demo-

Cuadro 2. Características demográficas*.

Sexo:	
Femenino	54 (59%)
Masculino	37 (41%)
Edad:	
< 65 años	46 (51%)
> 65 años	45 (49%)
Media (rango)	60 (20-88)
Peso:	
Media (rango)	72.5 (39-121)
Tabaquismo actual:	
Positivo	24 (26%)
Negativo	67 (74%)
Historia de tabaquismo	54 (59%)
Uso de esteroides previos:	
Positivo	2 (2%)
Negativo	89 (98%)
Tipo de exacerbación:	
Tipo I	52 (57%)
Tipo II	36 (40%)
Tipo III	3 (3%)
Duración del episodio:	
≤ 7 días	32 (35%)
> 7 días	59 (65%)
Media	
Episodio de EABC en el último año**	
≤ 3	56 (62%)
> 3	34 (37%)

* Todos los pacientes

** Se desconoce el número de episodios en el último año para un paciente.

Cuadro 3. Respuesta clínica.

	Pacientes tratados (N = 91)	
Visita al final del tratamiento:	Pacientes	Porcentaje
Cura	69	(76)
Mejoría	14	(15)
Falla	1	(1)
Imposible de determinar	7	(8)
Visita postratamiento:		
Cura	75	(82)
Recaída (o falla)	5	(6)
Imposible de determinar	11	(12)

gráficas aparecen en el cuadro 2. De los 91 pacientes, 83 (91%) recibieron de 7 a 10 días de tratamiento, un paciente recibió 5 días de tratamiento, 6 pacientes recibieron menos de 5 días de tratamiento y los datos de un paciente se desconocen al no haber regresado a sus visitas de seguimiento.

De acuerdo a los criterios de la IDSA, 83 pacientes (91%) tuvieron una respuesta favorable al tratamiento: 69 pacientes (76%) tuvieron una respuesta clínica de cura y 14 pacientes (15%) tuvieron una respuesta clínica de mejoría (cuadro 3). Sólo un paciente (1%) tuvo una respuesta clínica de falla, sin que pudieran ser evaluados 7 pacientes (8%). La razón de la falla fue el desarrollo de nuevos signos y síntomas asociados a la infección aguda. Este paciente fue uno de los 2 únicos pacientes que tenían el antecedente de uso habitual de esteroides, previo al inicio de tratamiento. De todos los factores pronósticos o de riesgo para la exacerbación de bronquitis crónica, el único factor que tuvo un efecto sobre la respuesta clínica fue el antecedente de tabaquismo, observándose una mayor tasa de cura en los pacientes no fumadores.

En una segunda evaluación realizada hasta 14 días después de haber terminado el tratamiento, se encontró que del total de los 91 pacientes reclutados la respuesta final fue curación en 75 pacientes (82%), recaída en 5 pacientes (6%) e imposible de determinar en 11 pacientes (12%). El motivo por el que se calificaron como imposible de determinar fue el no haber acudido a su visita de evaluación. Los cinco pacientes que recayeron, tenían el antecedente de historia de tabaquismo positivo, para tres de ellos la exacerbación actual representaba su quinto episodio en los últimos 12 meses y uno de ellos tenía el antecedente de uso previo de esteroides como factor que pudo haber contribuido a la recaída. No se encontró que

Cuadro 4. Patógenos aislados en pacientes microbiológicamente evaluables. Muestra antes de iniciar tratamiento con tinciones de Gram óptimas (> 25 PMN). (n = 22)

Patógeno	Frecuencia n (%)	Respuesta		
		Respuesta clínica Cura	Respuesta clínica Mejoría	microbiológica (Erradicación)
<i>S. pneumoniae</i>	4 (18%)	50 % (2)	50% (2)	100%
<i>M. catarrhalis</i>	2 (9%)	100 % (2)		100%
<i>H. influenzae</i>	2 (9%)	100 % (2)		100%
<i>S. aureus</i>	5 (23%)	100 % (5)		100%
<i>K. pneumoniae</i>	3 (14%)	100 % (3)		100%
<i>E. coli</i>	2 (9%)	100 % (2)		100%
<i>S. marcescens</i>	1 (4.5%)	100 % (1)		100%
<i>P. aeruginosa</i>	1 (4.5%)	100 % (1)		100%
<i>K. oxytoca</i>	1 (4.5%)	100 % (1)		100%
<i>P. mirabilis</i>	1 (4.5%)	100 % (1)		100%

Cuadro 5. Patógenos aislados en pacientes microbiológicamente evaluables.
Muestra antes de iniciar tratamiento con tinciones de Gram subóptimas (< 25 PMN).
n = 8

Patógeno	Frecuencia n (%)	Respuesta clínica Cura	Respuesta microbiológica (Erradicación)
<i>K. pneumoniae</i>	3 (37.5)	3 (100%)	(100%)
<i>S. aureus</i>	2 (25)	2 (100%)	(100%)
<i>M. catarrhalis</i>	1 (12.5)	1 (100%)	(100%)
<i>K. oxytoca</i>	1 (12.5)	1 (100%)	(100%)
<i>H. parainfluenzae</i>	1 (12.5)	1 (100%)	(100%)

Cuadro 6. Perfil de susceptibilidad.

	<i>S. pneumoniae</i> n = 4	<i>M. catarrhalis</i> * n = 3	<i>H. influenzae</i> ** n = 2
Gatifloxacina	100% (4/4)	100% (3/3)	100 % (2/2)
Penicilina	100% (3/3)		0 % (0/2)
Ampicilina	100% (3/3)		0 % (0/2)
Amoxi/clavulanato	100% (3/3)	100% (3/3)	100 % (1/1)
Cefuroxime (axetil)	100% (4/4)		100 % (2/2)
Claritromicina	100% (2/2)	100% (3/3)	100 % (2/2)
	<i>S. aureus</i> *** n = 7	<i>K. pneumoniae</i> n = 6	<i>E. coli</i> n = 2
Gatifloxacina	100 % (7/7)	100 % (6/6)	50 % (1/2)
Penicilina	0 % (0/4)	0 % (0/5)	0 % (0/1)
Ampicilina	33 % (2/6)	20 % (1/5)	0 % (0/1)
Amoxi/clavulanato	83 % (5/6)	100 % (3/3)	100 % (1/1)
Cefuroxime	71 % (5/7)	100 % (5/5)	0 % (0/1)
Claritromicina	40 % (2/5)	0 % (0/4)	0 % (0/2)
	<i>P. aeruginosa</i> n = 1		
Gatifloxacina	100% (1/1)		
Penicilina			
Ampicilina			
Amoxi/clavulanato	0% (0/1)		
Cefuroxime			
Claritromicina			

Susceptibilidad por técnica de difusión en disco (Kirby/Bauer): de acuerdo con el Comité Nacional de Estándares para Laboratorios Clínicos de Estados Unidos (NCCLS)

* Las 3 cepas de *M. catarrhalis* fueron beta-lactamasa positivas; ** Una de las cepas de *H. influenzae* fue beta-lactamasa positiva; *** Cuatro de las cepas de *S. aureus* fueron resistentes a meticilina.

la edad de los pacientes, la duración del episodio previo al inicio de tratamiento, el tipo de exacerbación de la bronquitis crónica (tipo I, II, III) o la duración del tratamiento influyeran en la respuesta final.

Setenta y nueve pacientes fueron considerados clínicamente evaluables. En éstos, la respuesta fue cura en 65 (82%), mejoría en 13 (16%) y falla en un pacien-

te (1%). En 36 de estos pacientes (46%) se obtuvieron muestras de expectoración pre-tratamiento que fueron consideradas apropiadas para cultivo (> 25 polimorfonucleares (PN4N) por campo). En 25% (20) de estos pacientes se lograron aislar un total de 22 microorganismos que fueron considerados como patógenos (cuadro 4). A pesar de que el Gram de las muestras de ex-

Cuadro 7. Eventos adversos.

Eventos adversos no serios relacionados al medicamento de estudio (n = 31 pacientes)				
	Leve (%)	Mod (%)	Severos (%)	Total
Todos	30 (49%)	22 (36%)	9 (15%)	61 (100%)
Náusea	5 (8.2%)	1 (1.6%)	3 (4.9%)	9 (14.7%)
Dolor abdominal	5 (8.2%)	4 (6.5%)		9 (14.7%)
Gastritis	2 (3.3%)	3 (4.9%)	2 (3.3%)	7 (11.5%)
Resequedad de boca	2 (3.3%)	3 (4.9%)	1 (1.6%)	6 (9.8%)
Diarrea	3 (4.9%)	2 (3.3%)		5 (8.2%)
Flatulencia		2 (3.3%)	1 (1.6%)	3 (4.9%)
Vómito	1 (1.6%)	2 (3.3%)		3 (4.9%)
Dispepsia	1 (1.6%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	3 (4.9%)
Mareo	1 (1.6%)	1 (1.6%)		2 (3.3%)
Alteración del gusto	1 (1.6%)	1 (1.6%)		2 (3.3%)
Anorexia		2 (3.3%)		2 (3.3%)
Estreñimiento		1 (1.6%)		1 (1.6%)
Otros*	8 (13.1%)	1 (1.6%)		9 (14.7%)

* Otros adversos incluyen aquéllos reportados con una frecuencia < 1.5% (1 por paciente): ictericia, temblor, vértigo, frémito, dolor faríngeo, eritema, alteraciones de la visión, fotofobia, vaginitis.

pectoración de ocho pacientes, no cumplían con los criterios para considerarse adecuadas para cultivo (> 25 PN4N), las muestras fueron cultivadas y de ellas se aislaron otros 8 microorganismos que los investigadores consideraron como patógenos (cuadro 5).

La respuesta clínica para el grupo de pacientes considerado microbiológicamente evaluable fue cura en el 93% y mejoría en el 7%. No hubo ningún paciente microbiológicamente evaluable que tuviera respuesta clínica de falla.

En los microorganismos aislados se encontró una buena sensibilidad a la gatifloxacina (cuadro 6). Aunque no en todas las cepas aisladas de *S. pneumoniae* fue posible determinar sensibilidad a la penicilina, en ninguno de los casos en que sí se determinó se encontró resistencia a la penicilina. Una cepa *E. coli* fue resistente a la gatifloxacina y al resto de los antibióticos probados, entre ellos: penicilina, ampicilina, cefuroxime y claritromicina.

Los eventos adversos calificados como probablemente relacionados a la gatifloxacina aparecen en el cuadro 7. Los eventos adversos que ocurrieron con mayor frecuencia fueron los gastrointestinales, reportándose más comúnmente náusea, dolor abdominal, diarrea y flatulencia. Otros eventos adversos reportados incluyeron mareo y resequedad de boca. La mayor parte de los eventos adversos fueron catalogados como leves.

Sólo hubo dos eventos adversos serios, ninguno de los cuales fue considerado como asociado al medicamento de estudio: 1) una crisis hipertensiva en un paciente que suspendió el tratamiento antihipertensivo al momento de iniciar el tratamiento; y 2) una hipoglucemia en un paciente en ayuno que tomó su hipoglucemante oral. Sólo en dos pacientes se presentaron alteraciones en las pruebas de laboratorio consideradas significativas: 1) un paciente con síndrome de Gilbert presentó elevación de la bilirrubina, y 2) un paciente con diabetes mellitus tuvo elevación significativa de la glucosa, la cual fue asociada al uso concomitante de esteroides.

La mayoría de los pacientes que suspendieron el tratamiento por eventos adversos (5), lo hicieron entre el primer y tercer día de tratamiento. Sólo un paciente lo suspendió al quinto día. Los motivos fueron náusea, dolor abdominal o mareo y en todos los casos existía el antecedente de enfermedad ácido-péptica o mareo.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio realizado en distintas partes de la República Mexicana indican que la gatifloxacina oral a dosis de 400 mg al día por 7 a 10 días es un régimen terapéutico seguro y eficaz en el tratamiento de la exacerbación aguda bacteriana de la bronquitis cróni-

ca. La respuesta clínica en pacientes clínicamente y microbiológicamente evaluables fue superior a lo previamente reportado en otros estudios realizados con gatifloxacina. La eficacia se demostró en un grupo poblacional amplio incluyendo pacientes de todas las edades, con tabaquismo actual y/o con historia de tabaquismo y pacientes cuya exacerbación tenía una duración prolongada antes de recibir tratamiento.

Al igual que lo reportado en la literatura mundial, se encontró que la mayor parte de los pacientes reclutados fumaban o tenían el antecedente de haber fumado anteriormente. Además, se encontró que el antecedente de tabaquismo fue un factor de riesgo para que la respuesta clínica fuera "mejoría" en vez de cura, o para que los pacientes presentaran una recaída (4 de 5 pacientes con recaída tenían el antecedente de fumar o haber fumado anteriormente).

Quizá otro factor que debió haber sido evaluado y sobre todo si se considera que del total de pacientes reclutados un 59% fueron mujeres, debió haber sido el antecedente de exposición a humo de leña. En nuestro país éste es un factor de riesgo importante. En un estudio de casos y controles realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias donde se estudiaron a 121 mujeres mexicanas mayores de 40 años con exposición a humo de leña se concluyó que el riesgo para el desarrollo de bronquitis crónica en mujeres expuestas al humo de leña era de 10.4 veces mayor que en las no expuestas.¹² También hubiera sido interesante ver la frecuencia del antecedente de exposición al humo de leña en los pacientes que recayeron o en aquéllos, cuya respuesta clínica fue mejoría y no cura.

Fue interesante encontrar que ni la edad de los pacientes, la duración del episodio previo al inicio del tratamiento, el tipo de exacerbación de la bronquitis crónica (tipo I, II, III) o la duración del tratamiento (7 o 10 días) modificaron la respuesta al tratamiento.

En la práctica clínica diaria, el agente antimicrobiano se selecciona en forma empírica, guiado por la epidemiología de las infecciones del tracto respiratorio. Los patógenos más comúnmente reportados en pacientes con exacerbación aguda de bronquitis crónica incluyen *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*. En este estudio éstos representaron el 36% de los casos. Recientemente se ha reportado que cada vez se

aísla y reporta con mayor frecuencia otros patógenos que incluyen *S. aureus*, especies de *Klebsiella* y *Pseudomonas* entre otros. En nuestro estudio estos patógenos y algunos otros representaron el 64% de los casos. La respuesta clínica para los pacientes en los que fue posible aislar un microorganismo fue de cura en 93% y mejoría en 7%. La erradicación fue del 100%.

Otro aspecto importante a considerar cuando se selecciona un tratamiento empírico es la resistencia antimicrobiana. La resistencia del *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis* a la penicilina y a otros antibióticos ha ido en aumento.¹³ Al igual, se ha reportado que en pacientes con infecciones del tracto respiratorio causadas por neumococo, las primeras fluoroquinolonas se han asociado a fallas terapéuticas y a resistencia a la ciprofloxacina y a la levofloxacina.^{14,15} Aunque en este estudio no se encontró resistencia a la penicilina para el *S. pneumoniae* si la hubo para algunas de las cepas aisladas de *H. influenzae* y *Klebsiella*. Además, si se hubiera contado con un mayor número de muestras consideradas adecuadas para cultivo y de las cuales se lograra cultivar algún microorganismo considerado patógeno, quizás se hubiera encontrado un mayor número de cepas resistentes.

Los eventos adversos que se asociaron a la gatifloxacina fueron leves en su mayoría y al igual que lo reportado para otros antimicrobianos fueron más frecuentes en el tracto gastrointestinal. A diferencia de otras fluoroquinolonas, no se reportó fototoxicidad ni se encontraron alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático. Y si bien, no se realizaron electrocardiogramas en el presente estudio, tampoco se reportan eventos adversos cardiovasculares.

En conclusión, la gatifloxacina tiene un amplio perfil de seguridad con mínimos efectos adversos. Debido a su vida media, se puede administrar una vez al día simplificándose su dosificación y permitiendo un mayor cumplimiento en los regímenes terapéuticos. Por su amplio espectro antimicrobiano contra los patógenos respiratorios más frecuentes e inclusive aquéllos no tan comunes y aquellos que no son susceptibles a la terapia empírica habitual, la gatifloxacina representa una nueva opción terapéutica para el tratamiento de las exacerbaciones agudas bacterianas de la bronquitis crónica.

REFERENCIAS

1. Barter CE, Campell AH. Relationship of constitutional factors and cigarette smoking to disease in. 1. Second forced expiratory volume. *Am Rev Respir Dis* 1976;113:305-14.
2. American Thoracic Society Statement. Standards for the diagnosis and care of patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:78-121.
3. Huib AM Kerstjens. Stable chronic obstructive pulmonary disease. *British Medical Journal* 1999;(319):495-500.
4. Cicero R, Ramirez E. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica en dos hospitales de la ciudad de México. *Rev Inst Nac de Enf Resp* 1995;8:16-25.
5. Sansores RH, Pérez-Padilla R. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Un problema mundial. Un enfoque en México. Editorial Piensa. México 1997.
6. Ronald F, Grossman MD. Part 1: Beating Bronchitis. Guidelines for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 1997;112:310-315.
7. Ronald F, Grossman MD. The value of antibiotics and the outcomes of antibiotic therapy in exacerbations of COPC. *Chest* 1998;(113): 249-57.
8. Ramirez Alicia. Gatifloxacin treatment in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis: Clinical trial results. *J Respiratory Dis* 1999;20 (suppl):S30-S39.
9. Zhao X, Su C, Domagala J. DNA topoisomerase targets of the fluoroquinolones; a strategy for avoiding bacterial resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1391-96.
10. DeAbate CA, Robert A. McIvor. Gatifloxacin vs cefuroxime axetil in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Respiratory Dis* 1999;20(suppl):S23-S29.
11. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
12. Pérez-Padilla R, Regalado PJ. La inhalación doméstica del humo de leña y otros materiales biológicos. Un riesgo para el desarrollo de enfermedades respiratorias. *Gac Med Mex* 1999;(135)1:19-29.
13. Mason EO, Lambeth L, Lichenstein R, et al. Distribution of *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin in the USA and *in vitro* susceptibility to selected oral antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1995;36:1043-1048.
14. Piddock LJ, Johnson M, Ricci V, et al. Activities of new fluoroquinolones against fluoroquinolone-resistant pathogens of the lower respiratory tract. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2956-2960.
15. Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, et al. Decrease susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. Canadian Bacterial Surveillance Network. *N Engl J Med* 1999;341:233-9.
16. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Document M100s9; 18(1-2)2nd Wayne Penn USA 1999.