

Nuevas quinolonas

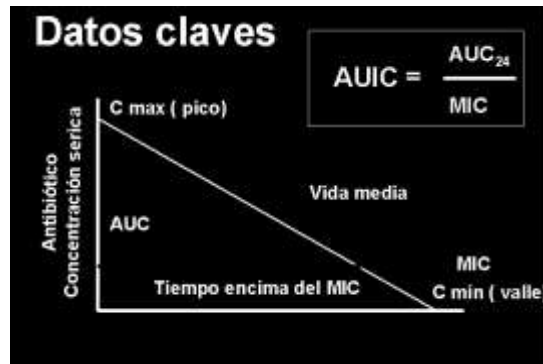
JUAN DIEGO VÉLEZ, M.D.
Fundación Valle del Lili, Cali-Colombia

Básicamente en esta charla nos vamos a referir a la Levofloxacin y Trovafloxacin, que son dos nuevas Quinolonas. Ambas Quinolonas son una adición terapéutica importante y, si bien tienen similitudes a las Quinolonas anteriores, tienen unas diferencias muy significativas.

La Levofloxacin es un derivado de la Ofloxacin; la Ofloxacin ocurre como Isómeros R y S y el Isómero S tiene una actividad de 8 a 128 veces mayor que la del Isómero R; esta diferencia es debida a una mayor afinidad de este Isómero por la DNA-DNA Gyrase Complex. La Levofloxacin equivale a más o menos el 50% del peso de la Ofloxacin, pero es responsable por la mayoría de su actividad antibacteriana. Por otro lado la Trovafloxacin es un agente nuevo, derivado de las Fluoroquinolonas, es una Naphthyridine, ambos medicamentos tienen una muy buena absorción por vía oral y también tienen una presentación parenteral.

Farmacodinámica

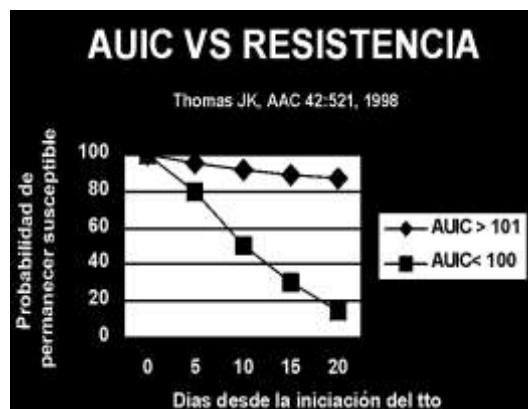
La acción de las Quinolonas **in vivo** está ligada con la relación área debajo de la curva sobre el MIC ($AUC_{24hr} / MIC = AUIC$) y de esta forma se ha relacionado el mecanismo de acción y la posibilidad de resistencia. Cuando este resultado está encima de 250, nosotros tenemos una máxima efectividad del medicamento. Cuando está en 125 tenemos un punto en donde se separa la posibilidad de falla en curación, especialmente en pacientes comprometidos y cuando está más bajo de esto, tenemos la evidencia de que aquí no funciona muy bien y se puede presentar mayor resistencia.



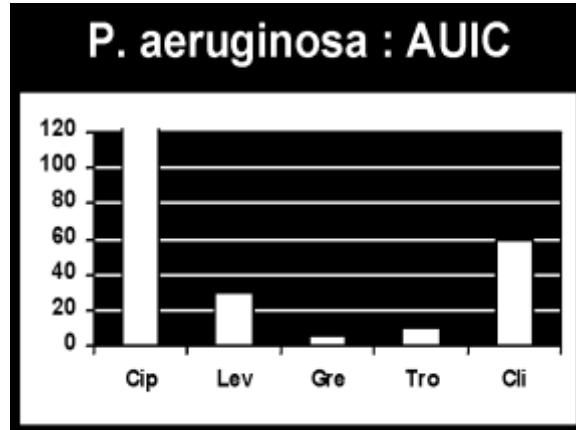
AUC CLAVES

- 25 - 40 Infecciones leves en inmunocompetentes
- 125 Separa curación y falla, AUC es 80 % encima del MIC y la relación pico: MIC es aprox 5 :1
- 250 Máxima "killing rate" para abx dependientes de la concentración; pico: MIC aprox 10:1

De allí que existe una correlación importante entre la baja dosificación y la falla terapéutica; por otro lado la posibilidad de desarrollar resistencia.



En relación con este concepto podemos ver lo que sucede por ejemplo en la Pseudomona aeruginosa, cuando comparamos los comportamientos farmacokinéticos de drogas como la Ciprofloxacina, Levofloxacina y Clinafloxacina.



Vemos que la mayor relación aquí para la Ciprofloxacina y este es un ejemplo de por qué este medicamento es mejor que los nuevos en relación con este tipo de gérmenes. Por otro lado, cuando comparamos la misma relación vs. el Estafilococo aureus vemos cómo el comportamiento mejor lo hace el Estafilococo aureus meticilino susceptible que el meticilino resistente. Al comparar la Trovafloxacina, Clinafloxacina y Levofloxacina contra el Bacteroides fragilis, la que mejor se comporta es la Clinafloxacina que adquiere niveles alrededor de 250, la Trovafloxacina es muy marginal con niveles alrededor de 80.

Mientras que para Estreptococos Pneumonie tanto Penicilino-susceptible como Penicilino-resistente, drogas como la Trovafloxacina y Clinafloxacina, lo hacen muy bien, con niveles superiores a 500, la Levofloxacina está en un nivel de alrededor de 120.

Teniendo en cuenta estas consideraciones podemos decir que estos medicamentos son una buena adición terapéutica en cuanto a que mejoran la actividad de las Quinolonas tradicionales contra gérmenes gram positivos, específicamente Neumococos, anaerobios y claramente gérmenes atípicos tales como Micoplasma, Clamidias y Legionellas, para los cuales las Quinolonas tradicionales prácticamente no tenían acción.

Otra característica importante de estos nuevos medicamentos es su mecanismo de eliminación. La Levofloxacina es eliminada en más del 90% por vía renal mientras que el mayor mecanismo de excreción de la Trovafloxacina es por metabolismo hepático y posterior eliminación renal de un metabolito inactivo.

En términos generales, para gérmenes gram positivos el MIC es más bajo para la Trovafloxacina, lo que puede representar un valor numérico más alto al establecer la relación AUIC. Por otro lado la vida media de la Trovafloxacina es de alrededor de 11.5 vs. 7.8 de la Levofloxacina y hay una mayor eliminación renal de la Levofloxacina que de la

Trovafloxacin la cual tiene un metabolismo hepático y posterior eliminación por vía renal del metabolito no activo. De esta manera la Trovafloxacin no requiere un ajuste en los pacientes en diálisis o insuficiencia renal, mientras la Levofloxacin sí lo requiere. Esto puede verse de dos maneras: puede significar un ahorro importante de dinero en aquellos pacientes que tienen función renal alterada y la Levofloxacin se puede dar muy espaciada en el tiempo. Sin embargo, la Trovafloxacin es un medicamento que no necesita ningún ajuste en estos casos.

Finalmente pienso que estos medicamentos son una buena adición terapéutica, muy útiles en las infecciones del tracto respiratorio superior, senos paranasales y en el tratamiento de infecciones por gérmenes atípicos. El papel que estos medicamentos pueden tener en algunas infecciones de la piel, específicamente causadas por Estafilococo y Estreptococo aún es incierto, pero su perfil de sensibilidad los hace atractivos, lo mismo que probablemente en el manejo de problemas óseos en combinación con la Rifampicina. Sin embargo, la probabilidad de desarrollar resistencia a estos medicamentos hasta ahora se piensa que es similar a las otras Quinolonas. En un país como el nuestro en donde la resistencia basal a la Ciprofloxacina, específicamente en E. Coli es muy alta (el año pasado en la Fundación Valle del Lili fue del 22%), puede ser difícil la aplicación empírica de estos medicamentos en el tratamiento de infecciones cuando se presupone la presencia de gérmenes gram negativos, específicamente E. Coli y Pseudomona.