



# Eficacia y seguridad de moxifloxacino en Urgencias

A. Julián Jiménez

SERVICIO DE URGENCIAS. COMPLEJO HOSPITALARIO DE TOLEDO. COORDINADOR INFURG-SEMES (GRUPO INFECCIONES EN URGENCIAS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA DE URGENCIAS Y EMERGENCIAS)

## RESUMEN

**M**oxifloxacino es una fluoroquinolona de 4ª generación con reconocida eficacia en la patología infecciosa de las vías respiratorias en urgencias. En la actualidad y gracias a su amplio espectro que incluye gérmenes grampositivos, gramnegativos y atípicos, su mayor actividad frente a patógenos clave, sus casi inexistentes resistencias y sus excelentes características farmacodinámicas y farmacocinéticas, la convierten en la fluoroquinolona de referencia, siendo un antimicrobiano con garantía de éxito en el tratamiento empírico y dirigido en los servicios de urgencias. Se analizan las diferencias con otros antimicrobianos, fundamentalmente quinolonas, para actualizar el verdadero papel de moxifloxacino en las infecciones respiratorias. La evidencia "in vitro" y la práctica "in vivo" nos demuestran su eficacia en la curación clínica, erradicación bacteriana, aumento del tiempo entre agudizaciones en la EPOC, "inexistencia de resistencias" y poca capacidad de originarlas, excelente posología y tolerancia, lo que determina que numerosas sociedades científicas recomienden moxifloxacino como referencia en el tratamiento de los procesos respiratorios; tanto domiciliario como en los casos de hospitalización.

**Palabras clave:** Moxifloxacino. Urgencias. Infecciones respiratorias.

## ABSTRACT

### Efficacy and safety of moxifloxacin in the emergency setting

**M**oxifloxacin is a 4<sup>th</sup>-generation fluoroquinolone with recognised efficacy in airway infections in the emergency setting. At present, its wide spectrum that encompasses Gram-positive, Gram-negative and atypical bacteria, its greater activity against key pathogens, its almost nonexistent resistances and its excellent pharmacodynamic and pharmacokinetic features render it into the "reference fluoroquinolone", with guaranteed success in the empirical and directed management in the emergency setting. The present review shall address the differences to other antimicrobials, mainly quinolones, in order to update the true role of moxifloxacin in airway infections. In vitro evidence and in vivo practical experience demonstrate its efficacy in achieving clinical cure and bacterial eradication, in increasing the period between COPD exacerbations, its "lack of resistances" and but slight ability to induce them, and its excellent dosage regime and tolerance, which have led a number of scientific societies to recommend moxifloxacin as the reference drug in the management of airway conditions, both in at-home and in admission therapy.

**Key Words:** Moxifloxacin. Emergencies. Airway infections.

## INTRODUCCIÓN

Los Servicios de Urgencias Hospitalarios (SUH) atienden un gran número de pacientes con procesos infecciosos, el 10,4% (de 5-15% según variaciones estacionales y tipo de hospital)<sup>1</sup>. Las infecciones de vías respiratorias (IVR) constituyen el motivo de consulta médica más frecuente a todos los niveles (14%), representando en los SUH el 3,2-9,6% de las asistencias (32,7%

de todas las infecciones)<sup>1-3</sup>. Por su impacto médico y social, tasa de ingresos, morbilidad y mortalidad, destacan las agudizaciones de la EPOC<sup>4,5</sup> y la neumonía adquirida en la comunidad (NAC)<sup>6</sup>. Por ello y por la implicación bacteriana en estos dos cuadros (50-70% y >90% respectivamente)<sup>4,6</sup> y en la rinosinusitis (RS)<sup>7</sup> 60%, analizaremos sus aspectos epidemiológicos y microbiológicos, así como las resistencias e implicaciones terapéuticas en relación con los antimicrobianos utilizados habitualmente y mo-

**Correspondencia:** Dr. Julián Jiménez  
Servicio de Urgencias.  
Hospital Virgen de la Salud de Toledo. CHT  
Avda. de Barber, 30  
45004 Toledo  
E-mail: agustinj@sescam.jccm.es

Fecha de recepción: 1-12-2006  
Fecha de aceptación: 11-12-2006

xifloxacino, ya que según la evidencia científica, es necesaria una actualización de su papel en estos procesos.

Los microorganismos involucrados con más frecuencia en estos tres cuadros son: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus spp* (incluyendo *S. pyogenes*), *Enterobacteriaceae spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, bacterias anaerobias y en función de aspectos geográficos y epidemiológicos *Coxiella burnetii* y *Chlamydomphila psittaci*\* (Tabla 1).

Las “resistencias clásicas” a antimicrobianos están aumentando y surgen nuevas como consecuencia del consumo desmesurado e inadecuado, mala cumplimentación de los tratamientos, incorrectas indicaciones e insuficiente posología por no tener en cuenta las propiedades farmacocinéticas-farmacodinámicas (FC-FD) de los propios antimicrobianos<sup>9,10</sup>, esenciales para conseguir el éxito terapéutico.

La gran mayoría (80-95%) de los tratamientos para estos tres cuadros son empíricos en la actualidad en los SUH, por lo que la elección del antibiótico correcto, es decir, aquel que tenga el adecuado espectro antimicrobiano, mejores propiedades FC y FD, menores resistencias y probabilidad de originar-

las, mayor curación clínica en menos tiempo, mayor actividad y erradicación de los patógenos... será fundamental para tener garantía y eficacia en el tratamiento. Además, cuando se disponga de técnicas diagnósticas rápidas (antigenuria, tinción gram) que orienten la etiología en los SUH, se deberá optar por los fármacos de mayor actividad y rapidez antibacteriana frente a los gérmenes confirmados (caso de *Streptococcus pneumoniae* o *Legionella pneumophila*) ya que la importancia de administrar el antibiótico más activo, lo más rápido posible, influye en la evolución, mortalidad y desarrollo de resistencias para los patógenos clave, sobre todo en los pacientes más graves en la EPOC e independientemente del grado de PSI (*Pneumonia Severity Index*) en la NAC<sup>9,11-13</sup>.

Por otro lado, resulta llamativo que en el 8-14% de las NAC donde se consigue diagnóstico microbiológico se confirman infecciones mixtas (coïnfecciones)<sup>14</sup>, prevalencia que seguramente está infravalorada, y este hecho no tenga apenas trascendencia a la hora de elegir un antimicrobiano con cobertura para bacterias extracelulares e intracelulares en los SUH. Las asociaciones más frecuentes (65%) son de *Streptococcus pneumoniae* con *Chlamydomphila pneumoniae* o *Mycoplasma pneumoniae*. Globalmente la coïnfección de dos gérmenes se distribuye así: en un 70% de casos: típico + atípico, en 20% atípico + atípico y en 10% típico + típico<sup>14</sup>. Por otro lado, queda por aclarar el papel que puede representar que en los pacientes con EPOC más graves exista mayor riesgo de estar infectados por *Chlamydomphila pneumoniae* y de presentar agudizaciones, aunque no necesariamente ésta sea la causa de las mismas<sup>9,14</sup>.

Aunque debemos conocer e interpretar las resistencias locales actualizadas de todos los gérmenes respiratorios, según el área geográfica donde trabajemos, hay que resaltar la situación del “patógeno clave”, *Streptococcus pneumoniae*. La resistencia a  $\beta$ -lactámicos se debe a los cambios en las dianas a las que se unen (proteínas fijadoras de penicilinas) para ejercer su acción. En la actualidad nos encontramos (en función de las distintas comunidades) entre 21-40% de resistencia a la penicilina (resistencia y sensibilidad intermedia), entre 12-15% a amoxicilina y cefalosporinas de 2ª generación (G), 8-12% a amoxicilina-clavulánico, 3-5% a cefalosporinas de 3ª G (ceftriaxona y cefotaxima). La resistencia a macrólidos (eritromicina, claritromicina y azitromicina) se encuentra entre 30-50%, siendo frecuente la asociación entre ésta y la resistencia a  $\beta$ -lactámicos<sup>8,10</sup>. Para telitromicina sólo se encuentran 1-2%. Pero una realidad emergente y preocupante es la resistencia que se está detectando en distintos países, incluido el nuestro, de *Streptococcus pneumoniae* a alguna de las fluoroquinolonas ampliamente utilizadas, en concreto levofloxacino (entre 1-9%)<sup>10,15-20</sup>. Ante esta nueva realidad analizaremos las propiedades de moxifloxacino que la sitúan como referencia

TABLA 1. Bacterias implicadas en agudización de la EPOC, NAC y RS

Microorganismo	NAC (%)	Agudización EPOC (%)	Sinusitis aguda (%)
No identificado	40-60*	40-90	†
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19-26	20	20-40
<i>Haemophilus influenzae</i>	3-5	40	22-35
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	6-10	†	†
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1-2	8-10	2-10
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	8-12	†	†
<i>Legionella pneumophila</i>	2-8	†	†
<i>Streptococcus spp</i> (incluyendo <i>S. pyogenes</i> )	†	2-6	3-9
<i>Enterobacteriaceae spp</i>	1-6	5-9	1-3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1-3	5-7	1-2
<i>Staphylococcus aureus</i>	1-2	6-8	6-8
Anaerobios	†	†	7-9
<i>Coxiella burnetii</i>	1	†	†
<i>Chlamydomphila psittaci</i>	1	†	†
Mixtas‡	8-14	†	†

Nota: Frecuencias globales sin distinguir entre grupos de gravedad en NAC y agudización de EPOC. Los métodos y técnicas diagnósticas empleadas varían entre los distintos cuadros y autores. Adaptado de<sup>4,5,7,8,13</sup>.

\* Se estima que en el 30-40% de casos no filiados la etiología es neumocócica.

† Datos no confirmados o con menos de 1% de frecuencia.

‡ Considerándose infección mixta la coïnfección de bacterias como *S. pneumoniae* o *H. influenzae* con gérmenes intracelulares o “atípicos”.



en las IVR en los SUH, teniendo en cuenta las características que tendría el antimicrobiano ideal (Tabla 2).

## MOXIFLOXACINO EN INFECCIONES RESPIRATORIAS

Tanto moxifloxacino como levofloxacino son buenos antimicrobianos para el tratamiento de la mayoría de las IVR; moxifloxacino con más uso extrahospitalario y levofloxacino hospitalario, al poder administrarse éste por vía parenteral en nuestro país. Hay que conocer los principios que rigen su actividad FC y FD para seleccionar entre ellos el más adecuado, consiguiendo la máxima eficacia y minimizando el desarrollo de resistencias<sup>21</sup>.

### Estructura química de moxifloxacino y mecanismo de acción

Se trata de una Fluoroquinolona de 4ª generación desarro-

TABLA 2. Características del antimicrobiano ideal para el tratamiento de IVR (fundamentalmente para NAC, agudización EPOC y RS)

Mayor espectro antimicrobiano ante los gérmenes implicados.  
 Mayor actividad antibacteriana (sobre todo frente a los patógenos clave).  
 Capacidad de erradicación microbiana.  
 Parámetros FC-FD más favorables (entre otros: CMI, ABC, ABC/CMI, T>CMI, EPA, C<sub>max</sub>/CMI).  
 Eficacia clínica global.  
 Rapidez de curación del proceso.  
 Alargar el tiempo entre agudizaciones (en la EPOC).  
 Menor tiempo en conseguir acción bactericida.  
 Mayor concentración en el foco; mayor penetración intracelular (MC, PMN) y en tejidos pulmonares (líquido de revestimiento epitelial, mucosa bronquial).  
 Menor tasa de resistencias.  
 Menor probabilidad de originar mutantes e inducción de resistencias.  
 Mayor seguridad y tolerancia.  
 Mejor posología: mínimas dosis diarias (mejor una) con el menor tiempo de tratamiento.  
 Estar recomendado por las principales sociedades científicas relacionadas.  
 Menor coste económico.

FC: farmacocinéticos; FD: farmacodinámicos; CMI: concentración mínima inhibitoria; C<sub>max</sub>: concentración sérica máxima alcanzada; ABC: área bajo la curva; ABC/CMI: "Área bajo la curva inhibitoria" o cociente entre el área bajo la curva y la CMI (se relaciona con la eficacia de fluoroquinolonas y azitromicina); C<sub>max</sub>/CMI: cociente entre la C<sub>max</sub> y la CMI (se relaciona con la eficacia de fluoroquinolonas y aminoglucósidos); T>CMI: tiempo que la concentración sérica está por encima de la CMI (se relaciona con la eficacia de los β-lactámicos, eritromicina y claritromicina); EPA: efecto postantibiótico.

llada para el campo de las infecciones respiratorias, siendo una "8-metoxi-quinolona" que posee un amplio espectro y acción bactericida potente y rápida. El grupo metoxi (CH<sub>3</sub>OH) evita los problemas de sensibilidad de otras quinolonas y el grupo diazabíclico en posición 7 aumenta su acción sobre los gram-positivos. Los radicales grandes en C7, no sólo la protegen de las resistencias condicionadas por bombas de flujo externo, sino que además, disminuyen la probabilidad de selección de mutantes y aparición de resistencias y condicionan un aumento de su actividad frente a los anaerobios<sup>22,23</sup> (Figura 1).

El mecanismo de acción de moxifloxacino es doble, lo que la diferencia de otras quinolonas y la confiere, junto con sus propiedades FC-FD, una menor probabilidad de generar cepas resistentes durante el tratamiento<sup>24,25</sup>. El mecanismo principal es la unión a la Topoisomerasa II (ADN-girasa que superenrolla el ADN para que quepa en la bacteria) al que se añade la unión a la Topoisomerasa IV (que relaja el ADN para que pueda replicarse) de las bacterias alterando la síntesis proteica y la reparación del ADN con lo que consigue la acción bactericida y la diferencia de otras quinolonas<sup>23-25</sup>.

### Actividad antimicrobiana y espectro frente a bacterias en infección respiratoria

Su espectro es muy amplio incluyendo a los principales patógenos Grampositivos (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *S. pyogenes*) con resistencias primarias de < 0,5% y capaz de eliminar el 99,99% de las bacterias en menos de 2 horas, a lo que se une un efecto postantibiótico (EPA) prolongado de hasta 3-4 horas. También, tiene excelente actividad frente a Gramnegativos (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Enterobacteriaceae spp*) y patógenos intracelulares o atípicos (*Chlamydomphila spp*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetii*). Por lo comentado en el apartado anterior (fluoroquinolona

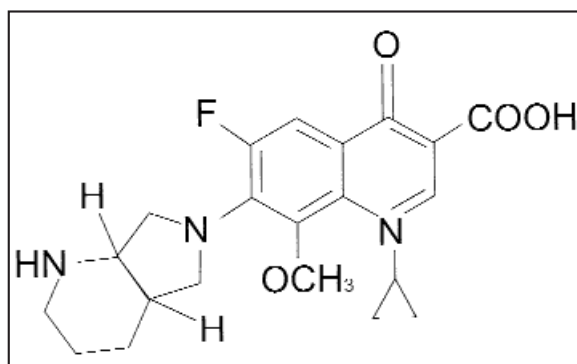


Figura 1. Estructura química de moxifloxacino. Elaboración propia.

de 4ª generación) tiene buena actividad frente a bacterias anaerobias implicadas en IVR (*Fusobacterium spp*, *Prevotella spp*, *Peptostreptococcus spp*, *Propionibacterium spp*)<sup>9,10,25</sup>.

La mayoría de cepas son inhibidas por concentraciones alejadas del “punto de corte” que separa la sensibilidad y la resistencia. El *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) considera sensibles a la penicilina las cepas con CMI  $\leq 0,06 \mu\text{g/ml}$ , con resistencia intermedia aquellas cuyas CMI están entre 0,12 y 1  $\mu\text{g/ml}$  y como resistentes (“resistencia elevada”) las cepas con CMI  $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ <sup>26</sup>. Los “breakpoint” o puntos de corte dependen de cada patógeno y debemos consultarlos en los organismos o instituciones adecuados<sup>26,31</sup>. El NCCLS establece la resistencia de *S. pneumoniae* en 8 mg/l para levofloxacin y 4 mg/l para moxifloxacino, pero el EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) los sitúa en 2 mg/l y 0,5 mg/l respectivamente.

La CMI<sub>90</sub> o concentración que inhibe el crecimiento del 90% de cepas estudiadas se fija para moxifloxacino en cada patógeno con estos intervalos<sup>9,10,25-27</sup>:

- *S. pneumoniae*: 0,06-0,25 mg/l (independientemente que sean resistentes o no a penicilinas y/o macrólidos). Similares para otros *Streptococcus spp* (incluido *S. pyogenes*): 0,25 mg/l. Es importante recordar que moxifloxacino es más activo frente a *S. pneumoniae* que levofloxacino (CMI: 1-2 mg/l)<sup>9,10,15,27-29</sup>.
- *S. aureus*: sensible a meticilina entre 0,06-0,12 mg/l y si resistente a meticilina: 0,12-2 mg/l.
- *H. influenzae*: independientemente de ser  $\beta$ -lactamasa positiva o no: 0,03-0,06 mg/l.
- *M. catarrhalis*: independientemente de ser  $\beta$ -lactamasa positiva o no 0,012-0,06 mg/l.
- Para las bacterias intracelulares también presenta muy

buena actividad con las siguientes CMI<sub>90</sub>: *Chlamydomphila spp* de 0,03-0,1 mg/l; *M. pneumoniae*  $\leq 0,5 \text{ mg/l}$  y para *L. pneumophila* de 0,01 mg/l.

- Para las bacterias anaerobias implicadas en IVR su CMI se sitúa en rangos similares a los de metronidazol; lo que sugiere la posible eficacia clínica si estos patógenos están involucrados, CMI entre 0,25-2 mg/l, aunque todavía no es generalizado su uso en IVR.

- Para *P. aeruginosa* se debe resaltar que moxifloxacino no posee la actividad adecuada a diferencia de ciprofloxacino, que junto con levofloxacino son de elección según antibiograma.

Por todo ello, resulta adecuado comparar conjuntamente las CMI de las distintas quinolonas frente a los “patógenos respiratorios” (Tabla 3) y estimar conjuntamente la actividad de los antimicrobianos utilizados más comúnmente en las IVR (Tabla 4).

#### Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos

Las propiedades FC-FD son herramientas imprescindibles a la hora de elegir una pauta terapéutica hoy en día. En el caso de las fluoroquinolonas hay que conocer y valorar determinados parámetros (Tabla 5) que condicionarán su actividad, capacidad de respuesta clínica y de éxito terapéutico, al mismo tiempo que determinarán la posibilidad de originar mutantes que hagan aparecer cepas resistentes. Dependiente de la concentración máxima alcanzada ( $C_{\text{max}}$ ), un buen indicador de la eficacia de estos antibióticos es el cociente inhibitorio ( $C_{\text{max}}/\text{CMI}$ ), pero el parámetro clave será el área bajo la curva inhibitoria (ABC/CMI) ya que cuanto mayor sea ésta (para *Streptococcus pneumoniae* debe ser  $\geq 30-40$ ), aumentará el

TABLA 3. CMI de quinolonas utilizadas frente a patógenos respiratorios CMI<sub>90</sub> (mg/l)

Patógeno	Ciprofloxacino	Levofloxacino	Moxifloxacino
<i>S. pneumoniae</i> S.P	2	1-2	0,06-0,25
<i>S. pneumoniae</i> R.P	2	1-2	0,06-0,25
<i>H. influenzae</i> $\beta$ +	0,015-0,03	0,03-0,25	0,03-0,06
<i>H. influenzae</i> $\beta$ -	0,015-0,03	0,03-0,12	0,03-0,06
<i>M. catarrhalis</i> $\beta$ +	0,015-0,06	0,06-0,03	0,012-0,06
<i>M. catarrhalis</i> $\beta$ -	0,015-0,06	0,06-0,03	0,012-0,06
<i>S. aureus</i> S.M	0,5-1	0,12-0,25	0,06-0,12
<i>S. aureus</i> R.M	32-128	2-16	0,12-2
<i>S. pyogenes</i>	1-2	0,5-1	0,06-0,25
<i>P. aeruginosa</i>	0,06-0,25	0,25-1	2-4

S. pneumoniae S.P: sensible a penicilina con CMI  $\leq 0,06 \mu\text{g/ml}$ ; S. pneumoniae R.P: resistente a penicilina con CMI  $> 1 \mu\text{g/ml}$ ;  $\beta$ +:  $\beta$ -lactamasa positiva;  $\beta$ -:  $\beta$ -lactamasa negativa; S. M: sensible a meticilina; R. M: resistente a meticilina.

Datos tomados de<sup>27, 30, 31</sup>.



TABLA 4. Actividad de antimicrobianos frente a patógenos respiratorios más frecuentes

Gérmenes respiratorios	Gran actividad	Actividad	Insuficiente actividad	Nula actividad
S. pneumoniae	Moxifloxacino	Levofloxacino	Macrólidos*	
	Telitromicina	Amoxi-clavulánico	Ampicilina	–
	Cefalosporinas 3ª G	Cefalosporinas 2ª G	Penicilina	
H. influenzae	Moxifloxacino	Telitromicina		
	Levofloxacino	Cefalosporinas 2ªG	Eritromicina	Penicilina
	Amoxi-clavulánico	Azitromicina	Ampicilina	
	Cefalosporinas 3ª G	Claritromicina		
Intracelulares o atípicos	Moxifloxacino			Penicilina
	Levofloxacino	Macrólidos*	–	Cefalosporinas 2ª y 3ª G
	Telitromicina			Ampicilina Amoxi-clavulánico

Las columnas "gran actividad y con actividad" incluyen las posibilidades para tratamiento. \* Se consideran conjuntamente eritromicina, claritromicina y azitromicina.

Adaptado de<sup>26, 30, 31</sup>.

éxito clínico y disminuirá la posibilidad de desarrollo de mutantes y aparición de resistencias, hecho crucial que ocurre con moxifloxacino (así según sus CMI su ABC/CMI se sitúa entre 96-384), ya que tiene una ventana de prevención de mutantes más adecuada que la de levofloxacino, aunque son recomendables estudios de vigilancia de las mismas<sup>24,25,32</sup>.

Es importante destacar que para moxifloxacino las CMI<sub>90</sub> y CMB (concentración mínima bactericida) de los patógenos implicados en las IVR son muy bajas (0,06-0,5 mg/l), salvo para *P. aeruginosa*. Con la administración de 400 mg cada 24 horas consigue una C<sub>max</sub> de 2,9-3,1 mg/l obteniendo el T<sub>max</sub> (tiempo en lograr la máxima concentración) entre 56 minutos

TABLA 5. Principales parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de las fluoroquinolonas

CMI	Concentración mínima del antibiótico que impide el crecimiento bacteriano (CMI <sub>90</sub> inhibición del 90% de las bacterias) Se mide en mg/l o en µg/ml.
CMB	Concentración mínima que disminuye el tamaño del inóculo bacteriano en ≥ 99,9% Suele ser 1-2 veces la CMI en los antibióticos bactericidas. (CMB <sub>90</sub> destrucción del 90% de las bacterias)
EPA	Efecto postantibiótico: Tiempo (en horas) tras la exposición del antibiótico que persiste su efecto o que tarda la bacteria en poder volver a multiplicarse.
C <sub>max</sub>	Concentración máxima del fármaco alcanzada en el plasma. Se mide en mg/ml.
C <sub>max</sub> /CMI	Cociente inhibitorio: cociente y relación entre la C <sub>max</sub> y la CMI.
T <sub>max</sub>	Tiempo (en minutos u horas) desde la administración hasta alcanzar la C <sub>max</sub> .
Vd	Volumen de distribución. Volumen aparente (en L/Kg) que relaciona la cantidad de fármaco que se reparte por los tejidos y en el plasma.
ABC ABC <sub>0-24</sub>	Área bajo la curva: aquella situada por debajo de las concentraciones del antimicrobiano a lo largo del tiempo, representa "la cantidad de antibiótico" puesta a disposición del organismo tras su administración. Se mide en mg/ml/min.
ABC/CMI	Área bajo la curva inhibitoria: cociente y relación entre el ABC y la CMI. Se relaciona con la eficacia directamente e inversamente con la posibilidad de aparición de resistencias.
T <sub>1/2</sub>	Vida media del antibiótico en sangre.
F	Fracción o % de fármaco que se absorbe y pasa a sangre.
UPP	% de unión a proteínas plasmáticas.
C <sub>RE</sub>	Concentración alcanzada en líquido de revestimiento epitelial.
C <sub>MCA</sub>	Concentración alcanzada en los macrófagos alveolares.
C <sub>MB</sub>	Concentración alcanzada en la mucosa bronquial.
C <sub>PL</sub>	Concentración alcanzada en plasma.

Elaboración propia.



y 2 horas, más rápido que levofloxacin<sup>33</sup>. Además posee una  $T_{1/2}$  (vida media) de 12-13 horas, lo que junto a un EPA largo de 2-4 horas y un ABC excelente, de 35,5 mg/l, permite que la “concentración en el foco” alcance 5,5 mg/l en la mucosa bronquial ( $C_{MB}$ ), 25 mg/l en el líquido de revestimiento epitelial ( $C_{LRE}$ ) y hasta 113,6 mg/l en el macrófago alveolar ( $C_{MCA}$ ) (en proporción mucho mayor que la plasmática) durante las 24 horas entre dos dosis<sup>33-35</sup>. Dado que estas concentraciones suponen entre 20 y 10.000 veces más que la CMI, nos asegurará un gran margen de seguridad y garantía de acción bactericida “in vivo”. Por otra parte, con 400 mg al día vía oral se consigue en un adulto un  $V_d$  (volumen de distribución) de 2,5-3,1 l/Kg con una biodisponibilidad (F) del 90-91% y una unión a proteínas, sobre todo albúmina (UPP) de 30-45%<sup>33-35</sup>. Por todo lo comentado se deduce que la adecuación de la posología es fundamental para conseguir la mejor área bajo la curva inhibitoria, siendo excelente una pauta de 400 mg cada 24 horas para moxifloxacin y necesaria, para mejorar la eficacia, la administración de dos dosis de 500 mg para levofloxacin que conseguirán reducir los intervalos de tiempo donde su concentración plasmática esté por debajo de la CMI mejorando el cociente ABC/CMI<sup>36</sup> (Figuras 2 y 3).

Consideraciones sobre resistencias en las fluoroquinolonas

Cuando se producen cambios en el gen que codifica a la Topoisomerasa IV (ParC y ParE) se determina resistencia a ciprofloxacino y levofloxacin, pero no a moxifloxacin (aunque se aumentan las CMI<sub>90</sub> para las bacterias que la portan). Para que se produzca la resistencia a esta última quinolona debería aparecer otra mutación más, la que implicara a la ADN-girasa (GyrA y GyrB)<sup>37</sup>. Como cada mutación aumenta 4 veces la CMI para *Streptococcus pneumoniae* y la CMI inicial de levofloxacin es mayor que la de moxifloxacin, se explica que aparezcan resistencias al primero y no al segundo, que necesitaría de una doble mutación para tener posibilidad de originarlas. El intervalo de concentración donde se pueden seleccionar mutantes resistentes o “ventana de selección de mutantes” es inferior a la concentración plasmática de moxifloxacin con dosis de 400 mg/día, pero se superpone durante horas en el caso de administrar 500 mg/día de levofloxacin, lo que explica la posibilidad de desarrollo de resistencias durante el tratamiento con esta posología<sup>36-39</sup>.

Moxifloxacin en la NAC

Se ha demostrado que la mortalidad es menor y la curación clínica mayor en los pacientes que reciben fluoroquinolono-

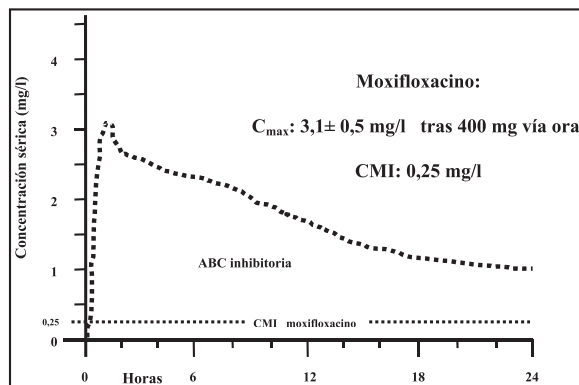


Figura 2. Elaborada de datos de <sup>25, 26, 28, 30</sup>.

nas en relación con los tratados con  $\beta$ -lactámicos o macrólidos, incluso cuando se asocian ambos<sup>40</sup>. Por su parte moxifloxacin ha demostrado una tasa de resolución clínica mayor y con defervescencia más rápida que amoxicilina-clavulánico con/sin claritromicina<sup>41</sup>. Los recientes resultados del “estudio CAPRIE” son significativos a favor de moxifloxacin frente a levofloxacin al conseguir más precozmente la curación clínica entre los 3-5 días del inicio de tratamiento y mayor tasa de curación clínica tras el mismo en todos los subgrupos de gravedad, con efectos adversos globales similares<sup>42</sup>.

Recomendaciones: 400 mg al día durante 10 días (entre otras SEPAR, SEQ, SEMES).

Moxifloxacin en la agudización de la EPOC

Entre el 20-25% de las agudizaciones presentan recaídas en el primer mes, con nuevas visitas al SUH, cambios de tratamientos y hospitalizaciones por lo que es fundamental la correcta elección inicial del antimicrobiano<sup>38</sup>. El conocido “estudio MOSAIC” nos demuestra que con 400 mg de moxifloxacin durante 5 días se consigue recuperación clínica

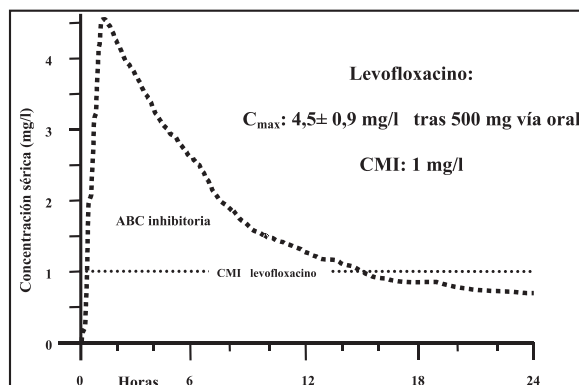


Figura 3. Elaborada de datos de <sup>25, 26, 28, 30</sup>.



más rápida que con amoxicilina-clavulánico por 7 días, y mejores tasas de erradicación bacteriana<sup>43</sup>. Además moxifloxacino prolonga el tiempo entre agudizaciones más que con regímenes terapéuticos habituales (cefuroxima, claritromicina y amoxicilina-clavulánico)<sup>44,45</sup>.

Recomendaciones: 400 mg al día durante 5-10 días (indicado como preferente en los grupos de tratamiento sin riesgo de *P. aeruginosa* en el tercer documento de consenso sobre la agudización de la EPOC de próxima aparición (entre otras SEQ, SEPAR, SEMES).

### Moxifloxacino en sinusitis

Recientemente se han publicado distintos estudios donde se confirma la mayor curación clínica con moxifloxacino y más rapidez de erradicación bacteriana respecto a distintas pautas incluyendo levofloxacino<sup>46-48</sup>.

Recomendaciones 400 mg al día durante 7 días (SEQ, SEORL, SEMES).

### Seguridad y tolerancia

– Efectos adversos: tras más de 25 millones de tratamientos en el mundo, los efectos más frecuentes registrados son náuseas (7,1%), diarrea (5,2%) y mareo (2,6%) sin diferencias significativas con levofloxacino y otros comparadores, mostrándose como un antimicrobiano seguro para ancianos y diabéticos<sup>49,50</sup> (consultar ficha técnica)<sup>51</sup>.

– Interacciones: como no se metaboliza por el citocromo P450 no interacciona con warfarina (aunque se recomienda monitorizar el I.N.R), teofilina, ranitidina, anticonceptivos orales, cafeína o probenecid. Pero hay que ser cautos con la administración conjunta con los antiarrítmicos clase IA y III por posible prolongación del QT. Por otro lado, sí interacciona con: determinados antihistamínicos (terfenadina, astemizol, mizolastina), neurolépticos, antidepresivos tricíclicos, cisaprida y otros antimicrobianos (esparfloxacino, eritromicina i.v, pentamidina, antipalúdicos). Debe dejarse un intervalo de 2

horas entre su administración y la de antiácidos que contengan aluminio o magnesio, sucralfato, didanosina y productos con hierro o zinc al disminuir su absorción o esperar 6 horas si estos se administran antes que moxifloxacino<sup>22,25,49</sup>. No interacciona con los alimentos, incluidos los lácteos.

– Situaciones especiales: en adultos no hay recomendaciones especiales según sexo y edad (incluidos los ancianos). En pacientes con insuficiencia renal leve-grave o en diálisis no es necesario el ajuste de dosis ni en los que tienen insuficiencia hepática moderada<sup>49,50</sup>. En pacientes epilépticos valorar su administración por posible aumento de riesgo de crisis<sup>51</sup>.

– Contraindicaciones: En caso de insuficiencia hepática grave (Chile Pugh C y/o aumento de transaminasas > 5 veces lo normal), en pacientes con hipersensibilidad conocida a moxifloxacino u otras quinolonas, en niños, embarazadas y lactantes, en caso de alteraciones en tendones asociadas a tratamiento con quinolonas, prolongación del QT documentada, bradicardia, arritmias e insuficiencia cardíaca clínicamente relevantes<sup>51</sup> (consultar ficha técnica).

### CONCLUSIONES

En la actualidad moxifloxacino es un antimicrobiano de primera línea para la sinusitis bacteriana, agudización de la EPOC (en pacientes sin riesgo de infección por *P. aeruginosa*) y la NAC que no requiere ingreso en la U.C.I y que no precisa de administración parenteral. Por ello está recomendada por las sociedades científicas más representativas. En estas infecciones respiratorias consigue más rápida curación clínica y mayor erradicación bacteriana, ajustándose al perfil del antimicrobiano ideal para ellas y a la estrategia terapéutica actual que indica utilizar el antibiótico más activo y más rápido para minimizar la aparición de resistencias. Por todo ello y su mayor actividad global frente a los gérmenes respiratorios incluyendo al patógeno clave (*Streptococcus pneumoniae*) es considerada en los servicios de urgencias como una garantía de éxito y eficacia en las infecciones respiratorias.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1- Grupo para el Estudio de la Infección en Urgencias. Estudio epidemiológico de las infecciones en el Área de urgencias. *Emergencias* 2000;12:80-9.
- 2- Martínez Ortiz de Zárate M. Aspectos epidemiológicos de las infecciones en las Áreas de Urgencias. *Emergencias* 2001;13(Supl 2):S44-S50.
- 3- Moya Mir MS. Epidemiología de la infección respiratoria en urgencias. *Emergencias* 2003;15(Supl 1):S2-S7.
- 4- Álvarez F, Bouza E, García Rodríguez JA, Mensa J, Monsó E, Picazo JJ, et al. Segundo documento de consenso sobre el uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Emergencias* 2003;15:56-66.
- 5- Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic Variations in Prevalence and Underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC Multicentre Epidemiological Study. *Chets* 2000;118:981-9.
- 6- Grupo de Estudio de la Neumonía Adquirida en la Comunidad. Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR-SEPAR). Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2005;41:272-89.
- 7- Consenso. Diagnóstico y tratamiento antimicrobiano de la sinusitis. Socie-

- dad Española de Quimioterapia y Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial. Rev Esp Quimioterap 2003;16(Supl 2):239-51.
- 8- García Sánchez JE, Fresnadillo Martínez MJ, García Sánchez E. Microbiología de la infección respiratoria de vías bajas. Emergencias 2003;15:S8-S14.
- 9- Miravittles M. Moxifloxacin in respiratory tract infections. Expert Opin Pharmacother 2005;6:283-93.
- 10- Gobernado M. Actualización sobre fluoroquinolonas en el control de la infección respiratoria. Rev Esp Quimioterap 2005;18(Supl 1):7-9.
- 11- Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006;34(6):1589-96.
- 12- Gobernado M. Papel de la microbiología en el diagnóstico y tratamiento de la infección respiratoria. En: Martínez Ortiz de Zárate M, coordinador. Tratamiento de neumonías adquiridas en la comunidad y EPOC en urgencias. Madrid: Edicomplet; 2000.p.25-41.
- 13- Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Antibiotic Administration in Community-Acquired Pneumonia. Chest 2004;126:320-1.
- 14- Molinos Martín L. Frecuencia y relevancia de la etiología polimicrobiana en la neumonía. Arch Bronconeumol 2003;39(Supl 1):22-6.
- 15- Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, Bast DL, de Azavedo J, Kibsey et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. N Engl J Med 2002;346:747-50.
- 16- Roos JJ, Worthington MG, Gorbach S. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. N Engl J Med 2002;347:65-7;author reply 65-7.
- 17- Canton R, Morosini M, Enriht MC, Morrissey I. Worldwide incidence, molecular epidemiology and mutations implicated in fluoroquinolone resistant *Streptococcus pneumoniae*: data from the global PROTEKT surveillance programme. J Antimicrob Chemother 2003;52:944-52.
- 18- Anderson KB, Tan JS, File TM, DiPersio JR, Willey BM, Low DE. Emergence of levofloxacin resistant pneumococci in immunocompromised adults after therapy for community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2003;37:376-81.
- 19- Kays MB, Smith DW, Wack MF, Denys GA. Levofloxacin treatment failure in a patient with fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. Pharmacotherapy 2002;22:395-9.
- 20- Pérez Trallero E, Marimon JM, Iglesias L, Larruskain J. Fluoroquinolone and macrolide treatment failure in pneumococcal pneumonia and selection of multidrug-resistance isolates. Emerg Infect Dis 2003;9:1159-62.
- 21- Aguado García JM, Martín Herrero JE, Lumbreras Bermejo C. Resistencias bacterianas y farmacodinamia como bases de la prescripción de antibióticos en infecciones respiratorias. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004;22:230-7.
- 22- Walker RC. The fluoroquinolones. Mayo Clin Proc 1999;74:1030-7.
- 23- Esposito S, Noviello S, Ianniello F. Comparative in vitro activity of older and newer fluoroquinolones against respiratory tract pathogens. Chemotherapy 2000;46:309-14.
- 24- Wise R. A review of clinical pharmacology of moxifloxacin, a new 8-methoxyquinolone, and its potential relation to therapeutic efficacy. Clin Drug Invest 1999;17:365-87.
- 25- Dalhoff A, Schmitz FJ. In vitro antibacterial activity and pharmacodynamics of new quinolones. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003;22:203-21.
- 26- NCCLS. Methods for dilution antimicrobial susceptibility Etest for bacteria that grow aerobically. Approved standard, 9th ed. Document M100-S16. NCCLS Wayne, Pennsylvania; 2006.
- 27- Blondeau JM. A review of the comparative in-vitro activities of 12 antimicrobial agents, with a focus on five new respiratory quinolones. J Antimicrob Chemother 1999;43:1-11.
- 28- Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Leven M, Ortqvist A, et al. ERS Task Force in collaboration with ESCMID. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Eur Respir J 2005;26:1138-80.
- 29- Anzueto A, Niederman MS, Pearle J, Restrepo MI, Heyder A, Choudhri H. Community-Acquired Pneumonia Recovery in the Elderly (CAPRIE): Efficacy and Safety of Moxifloxacin Therapy versus that of Levofloxacin Therapy. Clin Infect Dis 2006;42:73-81.
- 30- Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. Eur Respir J 2002;20(Suppl 36):20-7.
- 31- EUCAST. Fluoroquinolones Clinical MIC breakpoints 2006-06-20 (v 2.2). Disponible en: URL: <http://www.srga.org/eucastwt/MICTAB/MICquinolones.htm>.
- 32- Mensa J, Miravittles M, Torres A. Patología infecciosa respiratoria. Barcelona: Doyma update; 2004.
- 33- Florea NR, Tessier PR, Zhang C, Nightingale CH, Nicolau DP. Pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin at simulated epithelial lining fluid drug concentrations against *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:1215-21.
- 34- Dalhoff A, Schmitz FJ. In vitro antibacterial activity and pharmacodynamics of new quinolones. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003;22:203-21.
- 35- Schubert S, Dalhoff A, Stass H, Ullmann U. Pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin simulating human serum and lung concentrations. Infection 2005;33(Suppl 2):15-21.
- 36- Zuck P, Bru JP. Treatment of community-acquired pneumonia with levofloxacin: 500 mg, once a day or 500 mg twice a day? Presse Med 2000;29:1062-5.
- 37- Drlica K, Zhao X, Blondeau JM, Hesje C. Low correlation between MIC and mutant prevention concentration. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:403-4.
- 38- Eiros Bouza JM, Valdés Verelst L, Bachiller Luque MR. Contribución de la farmacodinamia en la elección del antimicrobiano para las exacerbaciones de la EPOC. Rev Esp Quimioterap 2006;19:220-30.
- 39- Deryke CA, Du X, Nicolau DP. Evaluation of bacterial kill when modelling the bronchopulmonary pharmacokinetic profile of moxifloxacin and levofloxacin against parC-containing isolates of *Streptococcus pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 2006;58:601-9.
- 40- Schaper KJ, Schubert S, Dalhoff A. Kinetics and quantification of antibacterial effects of beta-lactams, macrolides, and quinolones against gram-positive and gram-negative RTI pathogens. Infection 2005;33(Suppl 2):3-14.
- 41- Segreti J, House HR, Siegel RE. Principles of antibiotic treatment of community-acquired pneumonia in the outpatient setting. Am J Med 2005;118(7A):21S-28S.
- 42- Anzueto A, Niederman MS, Pearle J, Restrepo MI, Heyder A, Choudhri SH. Community-Acquired Pneumonia Recovery in the Elderly (CAPRIE): Efficacy and Safety of Moxifloxacin Therapy versus that of Levofloxacin Therapy. Clin Infect Dis 2006;42:73-81.
- 43- Wilson R, Allegra L, Huchon G, Izquierdo JL, Jones P, Schaberg T, et al. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. Chest 2004;125:953-64.
- 44- Miravittles M, Zalacain R, Murio C, Ferrer M, Álvarez-Sala JL, Masa JF, et al. Speed of recovery from acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease after treatment with antimicrobials. Results of a two-year study. Clin Drug Invest 2003;23:439-50.
- 45- Miravittles M, Llor C, Naberan K, Cots JM, Molina J. Effect of various antimicrobial regimens on the clinical course of exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease in primary care. Clin Drug Invest 2004;24:63-72.
- 46- Ariza H, Rojas R, Jonson P, Coger R, Benson A, Herrinton J, et al. Eradication of common pathogens at days 2, 3 and 4 of moxifloxacin therapy in patients with acute bacterial sinusitis. MC Ear Nose Throat Disord 2006;28:8.
- 47- Keating KN, Friedman HS, Peretto EM. Moxifloxacin versus levofloxacin for treatment of acute rhinosinusitis: a retrospective database analysis of treatment duration, outcomes, and charges. Curr Med Res Opin 2006;22:327-33.
- 48- Anon JB. Current management of acute bacterial rhinosinusitis and the role of moxifloxacin. Clin Infect Dis 2005;15(Suppl 2):S167-76.
- 49- Ball P, Stahlmann R, Kubin R, Choudhri S, Owens R. Safety profile of oral and intravenous moxifloxacin: cumulative data from clinical trials and postmarketing studies. Clin Ther 2004;26:940-50.
- 50- Barth J, Stauch K, Landen H. Efficacy and tolerability of Sequential intravenous/oral moxifloxacin Therapy in Pneumonia. Clinical Drug Investigation 2005;25:691.
- 51- Proflox® Moxifloxacin. Vademécum Internacional, 47 ed. Madrid: Medicom; 2006.