

ANALES DE OTORRINOLARINGOLOGIA MEXICANA

LO NUEVO EN INFECCIONES RESPIRATORIAS

- Infecciones Respiratorias Altas en México
- Infecciones Respiratorias Bajas en México
- Mecanismos de Resistencia Bacteriana
- Levofloxacin in vitro contra *Streptococcus Pneumoniae*
- Levofloxacin en Faringoamigdalitis
- Levofloxacin en Otitis y Sinusitis
- Levofloxacin en Bronquitis Crónica



Septiembre, Octubre y Noviembre 1997
Vol. XLII No. 4, Suplemento 9



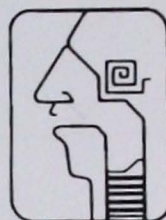
SÓLO

Elequine[®]

Levofloxacin

SOLO

ANALES DE OTORRINOLARINGOLOGIA MEXICANA



Suplemento No. 9 Volumen 42 Número 4, 1997

DIRECTOR-EDITOR:
Jorge Corvera Bernardelli

CONSEJO EDITORIAL:

José R. Arrieta Gómez, México, D.F.
Edgar Chiossone, Caracas, Venezuela
Antonio de la Cruz, Los Angeles, California
Roberto Dávalos Valenzuela, Morelia, Michoacán
Javier Dibildox, San Luis Potosí, San Luis Potosí
Sergio Esper Dib, Puebla, Puebla
Bruce J. Gantz, Iowa City, Iowa
Jorge García Gómez, Bogotá, Colombia
Armando González Romero, Guadalajara, Jalisco
W. Jarrard Goodwin Jr., Miami, Florida
Mariano Hernández Goribar, México, D.F.
Francisco Hernández Orozco, México, D.F.
Guillermo Hernández Valencia, México, D.F.
Vicente Honrubia, Los Angeles, California
Gordon B. Hughes, Cleveland, Ohio
Robert A. Jahrsdoerfer, Houston, Texas
Masao Kume Omine, México, D.F.
Pedro L. Mangabeira Albernaz, San Paulo, Brasil

Anthony J. Maniglia, Cleveland, Ohio
Raul Mereles del Valle, México, D.F.
Richard T. Miyamoto, Indianapolis, Indiana
Eugene N. Myers, Pittsburgh, Pennsylvania
Jack L. Pulec, Los Angeles, California
Jose Antonio Rivas, Bogotá, Colombia
Rafael Rivera Camacho, México, D.F.
Eugenio Romero Díaz, Córdoba, Argentina
Ramón Romero Rodríguez, México, D.F.
Martha Rosete de Díaz, México, D.F.
Paul Savary, Quebec, Canadá
Mansfield F. Smith, San Jose, California
Antonio Soda Merhy, México, D.F.
Hamlet Suárez, Montevideo, Uruguay
Juan Felipe Sánchez Marle, México, D.F.
Juan Manuel Tato, Buenos Aires, Argentina
Pelayo Vilar Puig, México, D.F.

CONSEJO DE REDACCIÓN:

Alfredo Chi Chan
Miguel Angel Collado
Gonzalo Corvera Behar
José Gánem Musi
Benjamin Macias Fernández

Luis Martín Armendáriz
Cecilia Moreno Betancourt
Rafael M. Navarro Meneses
Ramón Pardo Martínez
Frank Rosengaus Leizgold

Antonio Ysunza

Publicada por la

SOCIEDAD MEXICANA DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

PRESIDENTE: Edgar Novelo Guerra

SECRETARIO: Julio Cesar Mena Ayala

VICE-PRESIDENTE: Miguel Angel García García

TESORERO: Daniel Bross Soriano

GERENTE GENERAL: David Tapia Gamez

DIRECCIÓN COMERCIAL Y OFICINA DE REDACCIÓN:

Eugenia 13-403 Colonia Nápoles, México D.F. 03810, México, Tel. 669 0263, Fax 543 9363

Registro de la Dirección General de Derechos de Autor No. 743-92

Certificado de licitud de contenido 4877, certificado de licitud de título 6442, registro I.S.S.N. 0188-8323

Publicación periódica, permisos Registro Postal CR-DF 090-96, Autorizados por SEPOMEX

IMPRESO EN MÉXICO POR IMPRESORA "ROMA

Tomas Vázquez No. 152 Col. Ampliación Moderna

CONTENIDO

BIENVENIDA <i>Francisco Muñoz</i>	3
INAUGURACIÓN <i>Edgar Novelo Guerra</i>	5
INFECCIONES RESPIRATORIAS ALTAS EN MÉXICO <i>Jorge Corvera Bernardelli</i>	7
INFECCIONES RESPIRATORIAS BAJAS EN MÉXICO <i>Virginia Novelo</i>	13
MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA <i>Clyde Thornsberry</i>	17
ACTIVIDAD DE LEVOFLOXACINA IN VITRO CONTRA STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE <i>Joseph F. Plouffe y cols.</i>	21
EXPERIENCIAS CON LEVOFLOXACINA EN FARINGOAMIGDALITIS <i>Carlo Hermida</i>	23
EXPERIENCIAS CON LEVOFLOXACINA EN OTITIS Y SINUSITIS <i>Isidro Zavala</i>	25
EXPERIENCIA CON LEVOFLOXACINA EN BRONQUITIS CRÓNICA <i>Roberto Flores</i>	27

Symposium Interactions

THE NEW VENTILATION RESPIRATORS

Chabad de México 16 de agosto de 1987

Laboratorio de Inmunología

1	1
2	2
3	3
4	4
5	5
6	6
7	7
8	8
9	9
10	10
11	11
12	12
13	13
14	14
15	15
16	16
17	17
18	18
19	19
20	20
21	21
22	22
23	23
24	24
25	25
26	26
27	27
28	28
29	29
30	30
31	31
32	32
33	33
34	34
35	35
36	36
37	37
38	38
39	39
40	40
41	41
42	42
43	43
44	44
45	45
46	46
47	47
48	48
49	49
50	50
51	51
52	52
53	53
54	54
55	55
56	56
57	57
58	58
59	59
60	60
61	61
62	62
63	63
64	64
65	65
66	66
67	67
68	68
69	69
70	70
71	71
72	72
73	73
74	74
75	75
76	76
77	77
78	78
79	79
80	80
81	81
82	82
83	83
84	84
85	85
86	86
87	87
88	88
89	89
90	90
91	91
92	92
93	93
94	94
95	95
96	96
97	97
98	98
99	99
100	100

BIENVENIDA

DR. FRANCISCO MUÑOZ
Director Médico, Cilag de México

Tengo el privilegio de darles a todos ustedes la más cordial bienvenida a este magno simposio internacional titulado: "Lo nuevo en infecciones respiratorias", que, sin lugar a dudas, congrega a lo más selecto de la comunidad médica mexicana relacionada con este tipo de infecciones, encontrándonos enlazados por vía satélite a las principales ciudades de la república.

Quisiera agradecer la presencia esta mañana de todos nuestros distinguidos colegas que se encuentran reunidos en la ciudad de Cancún, Ciudad Juárez, Chihuahua, Guadalajara, León, Monterrey, Puebla, Tuxtla Gutiérrez, Veracruz y Villahermosa. A todos ustedes, y a nuestros asistentes en la ciudad de México, nuestros verdaderos deseos de que este evento científico sea de la mayor utilidad para la actualización médica continua.

Deseamos agradecer muy sinceramente a la Sociedad Mexicana de Otorrinolaringología y en especial a su presidente, el Dr. Edgar Novelo, el aval científico para este evento, lo cual lo convierte aún de mayor jerarquía.

Por supuesto que la calidad y contenido científico del simposio descansa en la gran categoría científica de nuestros distinguidos conferencistas,

quienes nos acompañan esta mañana y a quienes quiero dar las más cumplidas gracias por su colaboración. Ellos son: el Dr. Jorge Corvera Bernardelli, profesor titular de Otorrinolaringología de la UNAM; el Dr. Clyde Thornsberry, profesor de Patología de la Universidad de Vanderbilt, en Estados Unidos; el Dr. Joseph F. Plouffe, profesor de Microbiología e Inmunología Médica de la Universidad de Ohio, en Estados Unidos; el Dr. Edgar Novelo, presidente de la Sociedad Mexicana de Otorrinolaringología; el Dr. Roberto Flores Guerrero, subdirector de los Servicios Auxiliares de Diagnóstico y Tratamiento Paramédico del Hospital General de esta ciudad de México; el Dr. Isidro Zavala, jefe de Infectología del Hospital "Ángel Leaño" de Guadalajara Jalisco; la Dra. Virginia Novelo, médico adscrito a la Unidad de Neumología del Hospital General de México; y finalmente, el Dr. Carlos Hermida, jefe de Educación Médica e Investigación del Hospital de Infectología del Centro Médico "La Raza".

Quiero invitar al Dr. Edgar Novelo, presidente de la Sociedad Mexicana de Otorrinolaringología, para que haga la inauguración de este simposio internacional. ¡Muchas gracias!

BREVETADA

DR. PABLO DE OLIVERA

Dr. en Medicina y Cirujano

Este es un documento que contiene los datos de un paciente que ha sido tratado por el Dr. Pablo de Olivera. El paciente es un hombre de 45 años de edad, nacido en la ciudad de Buenos Aires, Argentina. El paciente ha sido tratado por el Dr. Pablo de Olivera durante un periodo de seis meses. El tratamiento ha consistido en la administración de medicamentos y en la realización de procedimientos quirúrgicos. El paciente ha respondido muy bien al tratamiento y actualmente se encuentra en un estado de salud satisfactorio. El Dr. Pablo de Olivera es un médico de reconocida fama y ha realizado numerosos trabajos científicos en el campo de la medicina. Este documento es un ejemplo de la alta calidad de la atención médica que el Dr. Pablo de Olivera puede proporcionar a sus pacientes.

Este es un documento que contiene los datos de un paciente que ha sido tratado por el Dr. Pablo de Olivera. El paciente es un hombre de 45 años de edad, nacido en la ciudad de Buenos Aires, Argentina. El paciente ha sido tratado por el Dr. Pablo de Olivera durante un periodo de seis meses. El tratamiento ha consistido en la administración de medicamentos y en la realización de procedimientos quirúrgicos. El paciente ha respondido muy bien al tratamiento y actualmente se encuentra en un estado de salud satisfactorio. El Dr. Pablo de Olivera es un médico de reconocida fama y ha realizado numerosos trabajos científicos en el campo de la medicina. Este documento es un ejemplo de la alta calidad de la atención médica que el Dr. Pablo de Olivera puede proporcionar a sus pacientes.

INAUGURACIÓN

DR. EDGAR NOVELO GUERRA

*Presidente, Sociedad Mexicana de Otorrinolaringología y
Cirugía de Cabeza y Cuello*

Estimados compañeros y amigos,

La medicina contemporánea es testigo de cambios cada vez más veloces, incluyendo la aparición de nuevos padecimientos, principalmente de origen infeccioso, pero también de nuevas herramientas para combatirlos, ya sean de carácter médico, quirúrgico o tecnológico.

La patología infecciosa, principalmente de las vías respiratorias, continúa siendo uno de los mayores retos en la medicina, por lo que la comunidad médica permanece alerta ante la aparición de nuevos antimicrobianos que contribuyan a mejorar nuestro armamentario quirúrgico y terapéutico.

Esperamos que las experiencias que sean vertidas en este simposio amplíen nuestro panorama en la batalla que libramos diariamente para combatir uno de los principales enemigos de la humanidad, como son los microorganismos patógenos, caracterizados, hoy en día, por su gran capacidad mutagénica y su alta resistencia antimicrobiana.

Estando seguro de la utilidad que para todos nosotros tendrá este evento en la continua lucha por la salud de nuestros pacientes, declaro formalmente inaugurado este simposio internacional: "Lo nuevo en infecciones respiratorias".

Muchas gracias.

INFECCIONES RESPIRATORIAS ALTAS EN MÉXICO

DR. JORGE CORVERA BERNARDELLI

*Sociedad Mexicana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello
Academia Nacional de Medicina, Academia Mexicana de Cirugía*

El panorama de las infecciones del tracto respiratorio superior en México es muy difícil de comprender en términos generales, ya que las estadísticas son parciales y no son accesibles.

Para tener una idea de su prevalencia, revisé las bases de datos de expedientes de pacientes en una institución de otorrinolaringología general de la ciudad de México, y las cifras que presentaré son las ocurridas en esa población.

Por supuesto, de ellas no se pueden conocer tasas en la sociedad en general, sino que solo traducen los porcentajes relativos entre padecimientos en esa muestra.

Primero definiremos "las vías respiratorias superiores". En ellas consideramos los órganos que, conduciendo o conteniendo aire en condiciones normales, se encuentran entre la bifurcación traqueal y el ambiente exterior. Esto incluye pues, la tráquea, la laringe, la faringe, la trompa de Eustaquio, la caja del tímpano, las cavidades neumáticas de la mastoides, las fosas nasales, los senos neumáticos de la cara y la cavidad bucal.

Para los fines de nuestro estudio, hemos agrupado a todas estas estructuras como sigue:

1. Oído, que incluye conducto auditivo externo, trompa de Eustaquio, caja del tímpano y las cavidades neumáticas de la mastoides;

2. Nariz, abarcando las fosas nasales y los senos neumáticos de la cara;

3. Faringe, que además incluye la boca y,

4. Laringe y tráquea.

El número total de expedientes revisado fue de 11,867 y todos correspondieron a pacientes que asistieron a un servicio de otorrinolaringología general.

En la tabla I se presentan los diagnósticos efectuados en todos los pacientes. Como se puede observar, hubo algunos pacientes que no sufrían enfermedad O.R.L. tales como pacientes neurológicos que acudieron a estudios, pacientes referidos para búsqueda de focos de infección etc.

AFECCIONES DE OÍDO

Los diagnósticos efectuados entre los pacientes que tenían posibles infecciones del oído fueron los siguientes:

Síndrome de Cogan

Colesteatoma

Condritis oído

Furúnculo conducto auditivo externo

Impétigo conducto auditivo externo

Laberintitis bilateral no supurativa

Mastoidectomía, secuelas

Mastoiditis aguda

Miringitis bulosa

Miringitis granulomatosa

Neuritis vestibular

Osteítis necrosante del conducto auditivo externo

Otitis externa inespecífica

Otitis externa micótica

Otitis media aguda

Otitis media secretoria

Otomastoiditis crónica

Parálisis facial de Bell

Poliposis aural

Síndrome de Ramsay- Hunt

Sordera súbita

Como se puede observar, es un panorama de todas las complicaciones y de infecciones primarias, por virus, bacteria u hongos, que pueden ocurrir en estructuras del oído.

TABLA I
INFECCIONES TRACTO AÉREO SUPERIOR
Pacientes revisados: 11,887

Pacientes O. R. L. 10,955	Infecciones	Virus	Bacterias y Hongos
OÍDO: 5,746	2,046	550	1,496
NARIZ: 3,634	1,808	830	978
FARINGE: 1,141	1,073	182	891
LARINGE Y TRAQUEA: 411	119	89	30

En estos grupos de pacientes no siempre se hicieron determinaciones de los gérmenes, debido a que no se trata de una institución sostenida con dinero del estado y no es posible el gasto que esto implica para el paciente. Además, las infecciones del tracto respiratorio superior, por su presentación abrupta y otras razones bien conocidas, no se prestan a que se pueda esperar el resultado del estudio microbiano para poder iniciar el tratamiento. Sin embargo, en bases clínicas y terapéuticas, y el diagnóstico definitivo, se puede determinar el tipo de germen responsable, que se encuentra en cada enfermedad.

Los gérmenes que se conocen causan, participan o complican determinadas enfermedades son bien conocidos. En la tabla II se listan los de los padecimientos más frecuentes del oído.

Con esas bases, encontramos la proporción de bacterias, virus y hongos, tanto en oído medio (agudo y crónico), como en oído externo y en tumores que se presentaron ya complicados con infección, que se muestra en la tabla III.

Los gérmenes señalados son los considerados en el consenso actual de la otorrinolaringología mundial. En el caso de otitis externa, podemos ver la gran variedad

TABLA II
MICROBIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES DEL OÍDO

	BACTERIAS	HONGOS	VIRUS
OTITIS EXTERNA	Staphylococcus aureus Estreptococos anaeróbicos Escherichia coli Corynebacterium sp. Mycoplasma pneumoniae Pseudomonas aeruginosa Proteus sp. Klebsiella sp.	Penicillium sp. Mucor sp. Candida sp. Aspergillus sp. Sporotrichum sp.	Zoster-varicela
OTITIS SEROSA	Mycoplasma pneumoniae Streptococcus pneumoniae Hemophilus influenzae		
OTITIS MEDIA AGUDA	Hemophilus influenzae Branhamella catarrhalis Propionibacteria acnes Peptococcus sp. Mycoplasma pneumoniae Staphylococcus aureus Staphylococcus epidermidis Estreptococos A, B y C Streptococcus pneumoniae Klebsiella sp. Pseudomonas aeruginosa Escherichia coli Proteus sp.		Para influenza Respiratorio sincicial Zoster-varicela
OTITIS MEDIA CRÓNICA	Staphylococcus aureus Klebsiella sp. Proteus sp. Bacteroides sp. Branhamella catarrhalis Pseudomonas aeruginosa Escherichia coli	Penicillium sp. Mucor sp. Candida sp. Aspergillus sp.	

de agentes que pueden producir las enfermedades; como comensales, oportunistas o causales primarios.

En otitis serosa, solamente en una tercera parte de casos se puede aislar algún germen, y se han encontrado como agentes causales básicamente los dos más frecuentes de las otitis medias agudas, más el Mycoplasma.

En otitis media aguda, aunque se reconoce que la mayor parte de los casos se deben a Haemophilus y a Streptococcus pneumoniae, diversos gérmenes han sido reportados como causales en otitis media, además de diversos virus.

Esto indica que el espectro microbiano de la otitis aguda es muy amplio, y que en su tratamiento debemos tener en cuenta la posibilidad de que no sea el germen más habitual el que la produzca, sino que sea alguno de los menos frecuentes.

En la otitis media crónica no hay virus pero encontramos bacterias, sobre todo de tipo intestinal, y hongos de tipo saprofitico que en un momento se tornan causales de infección crónica.

NARIZ Y SENOS PARANASALES

La lista de diagnósticos de padecimientos infecciosos efectuados es como sigue:

Absceso septal

Fistula oroantral

Infección aguda del tracto respiratorio superior ("Gripa, resfriado")

Impétigo vestibulo nasal
Mucopiocele
Ocena
Poliposis nasosinusal infectada
Rinitis atrófica
Rinitis crónica inespecífica
Rinitis purulenta crónica
Rinoscleroma
Sinusitis aguda
Sinusitis crónica
Tumor nasosinusal infectado
Úlcera septum nasal
Vestibulitis nasal

Como se puede ver, también hay una gama de enfermedades infecciosas muy grande.

Los gérmenes que las causan o las complican son bien conocidos. En la tabla IV se lista el número de las infecciones observadas.

En padecimientos agudos de la nariz, como rinitis, los virus son los agentes causales más frecuentes. Tanto en infecciones agudas como crónicas es artificial distinguir las de la cavidad nasal y las de los senos paranasales. Ambas estructuras suelen estar infectadas la mayoría de las veces. Los tumores, debido a que se encuentran en cavidades, con frecuencia se presentan para tratamiento con infección establecida.

Los gérmenes que se reconoce pueden causar las infecciones mencionadas se enlistan en la tabla V.

**TABLA III
INFECCIONES DEL OÍDO**

BACTERIAS Y HONGOS			
	INFECCIÓN AGUDA	INFECCIÓN CRÓNICA	TOTAL
OÍDO MEDIO	566	529	1,095
OÍDO EXTERNO	311	85	396
TUMOR		5	5
VIRUS			
			550

**TABLA IV
INFECCIONES DE NARIZ Y SENOS PARANASALES**

BACTERIAS Y HONGOS			
	INFECCIÓN AGUDA	INFECCIÓN CRÓNICA	TOTAL
NARIZ	85	95	180
SENOS	42	618	660
TUMOR		138	138
VIRUS			
			830

Se reconocen como agentes causales de las rinitis agudas, básicamente bacterias y virus. Dentro de los agentes bacterianos *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* son también de los más frecuentes.

En sinusitis aguda se han descrito básicamente bacterias, entre las causales aparecen bacterias anaeróbicas y de tipo intestinal. Nuevamente, en casos de sinusitis aguda, el espectro de gérmenes es muy amplio.

En cuanto a infecciones por hongos en sinusitis aguda se han reportado los géneros *Blastomyces* y *Sporotrichum*.

En la sinusitis crónica, es todavía mayor el espectro de agentes causales, incluyendo bacterias anaeróbicas e intestinales, disminuyendo los casos causados por cocos gram positivos.

FARINGE Y BOCA

En la faringe, los diagnósticos observados son los que todos vemos a diario:

- Absceso parafaríngeo
- Adenoiditis crónica
- Amigdalitis crónica
- Faringitis aguda
- Faringitis crónica

Faringitis viral

Faringoamigdalitis aguda

Faringoamigdalitis estreptocócica

Micosis faríngea

Los gérmenes que producen los padecimientos faríngeos son, habitualmente los que se señalan en la tabla VI.

El número de pacientes con enfermedades causadas por bacterias y/o hongos se estimó en 891, en tanto que las causadas por virus fueron 182. Los estreptococos son, por mucho, los agentes bacterianos más comunes de las faringoamigdalitis agudas, pero los virus son más frecuentes y, nuevamente, el espectro posible de infecciones es muy vasto.

Los gérmenes de faringoamigdalitis crónica incluyen a muchos de los responsables de inflamaciones agudas más hongos y también virus, que no aparecen en infecciones crónicas de nariz y oído.

Específicamente, en tanto que los virus no se reconocen como causa de infecciones crónicas nasales o del oído, es evidente que predominan considerablemente en las infecciones crónicas del tejido linfopitelial de la faringe.

TABLA V
MICROBIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES DE NARIZ Y SENOS PARANASALES

	BACTERIAS	HONGOS	VIRUS
RINOSINUSITIS AGUDA	Estreptococos A, B y C Streptococcus pneumoniae Hemophilus influenzae Staphylococcus aureus		Rinovirus Respiratorio sincicial Adenovirus Mixovirus influenzae Picornavirus Coronavirus
SINUSITIS AGUDA	Estreptococos A, B y C Estreptococos anaeróbicos Streptococcus pneumoniae Hemophilus influenzae Escherichia coli	Sporotrichum sp. Blastomyces sp.	
SINUSITIS CRÓNICA	Branhamella catarrhalis Estreptococos anaeróbicos Pseudomonas aeruginosa Klebsiella sp. Proteus sp. Bacteroides sp. Hemophilus influenzae Escherichia coli	Sporotrichum sp. Blastomyces sp. Mucor sp.	

En los abscesos profundos del cuello están involucrados otros gérmenes como *Bacteroides*, *Clostridium* y *E. coli*.

LARINGE Y TRÁQUEA

En cuanto a laringe y tráquea, como último punto, los diagnósticos que encontrados fueron:

- Aritenoiditis
- Epiglotitis
- Granuloma de laringe
- Laringitis aguda
- Laringitis crónica
- Laringitis purulenta
- Laringotraqueobronquitis
- Traqueitis

Traqueitis purulenta

Los gérmenes comúnmente considerados responsables de estos padecimientos se muestran en la tabla VII.

En infecciones agudas, encontramos una proporción tres veces mayor de enfermedades causadas por virus (89) que por bacterias u hongos (30).

Otra vez, revisando los gérmenes que se han encontrado vemos que el espectro de bacterias que pueden producir laringotraqueitis agudas es muy amplio, aunque evidentemente *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* son de los más frecuentes.

Por otra parte, los virus que pueden causar una laringotraqueitis también son muy diversos. Los gérmenes de las laringotraqueitis crónicas son básicamente especies

TABLA VI
MICROBIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES BUCOFARÍNGEAS

	BACTERIAS	HONGOS	VIRUS
FARINGO-AMIGDALITIS AGUDA	Staphylococcus aureus Streptococcus pneumoniae Estreptococos A, B y C Estreptococos anaeróbicos Mycoplasma hominis Bacteroides sp. Hemophilus influenzae Escherichia coli Mycoplasma pneumoniae Borrelia vincenti	Candida sp.	Zóster-varicela Adenovirus Epstein-Barr Herpes simplex Rinovirus Coronavirus Respiratorio sincial Para influenza
FARINGO-AMIGDALITIS CRÓNICA	Streptococcus pneumoniae Staphylococcus aureus Mycoplasma pneumoniae Hemophilus influenzae Estreptococos A, B y C Branhamella catarrhalis	Sporotrichum sp. Candida sp. Actinomyces sp.	Rinovirus Respiratorio sincial Reovirus Para influenza Herpes simplex Epstein-Barr Coronavirus Adenovirus
ABSCEOS PARAFARÍNGEOS	Streptococcus pneumoniae Staphylococcus aureus Klebsiella sp. Hemophilus influenzae Fusobacterim sp. Estreptococos anaeróbicos Estreptococos A, B y C Escherichia coli Clostridium sp. Bacteroides sp.	Sporotrichum sp. Blastomyces sp Mucor sp.	

TABLA VII
MICROBIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES LARINGOTRAQUEALES

	BACTERIAS	HONGOS	VIRUS
LARINGO-TRAQUEÍTIS AGUDA	Branhamella catarrhalis Corynebacterium sp. Escherichia coli Estreptococos A, B y C Hemophilus influenzae Mycobacterium tuberculosis Staphylococcus aureus Streptococcus pneumoniae		Coronavirus Epstein-Barr Para influenza Reovirus Rinovirus Zoster-varicela
LARINGO-TRAQUEÍTIS CRÓNICA	Klebsiella rhinoscleromatis Mycobacterium tuberculosis	Actinomyces sp. Blastomyces sp. Histoplasma sp.	Herpes simplex
GRANULOMAS	Hemophilus influenzae Klebsiella rhinoscleromatis	Sporotrichum sp. Blastomyces sp Mucor sp.	Herpes simplex

de *Klebsiella* y *Mycobacterium tuberculosis* y hongos causales de blastomycosis y candidiasis.

Otro problema que aparece en la laringe y en la tráquea alta son los granulomas, también de origen tuberculoso, micótico y, por último, la presencia del virus del herpes simple.

CONCLUSIONES

A partir de esta revisión, podemos concluir que de todos los pacientes que acuden a la consulta de otorri-

laringología, alrededor de la mitad tienen una infección y de ellos, las dos terceras partes cursan con una infección de tipo bacteriano y/o causadas por hongos y deben recibir tratamiento antibacteriano o antimicótico.

Esto hace que la otorrinolaringología, como disciplina, esté particularmente interesada en el desarrollo de productos que nos permitan atacar a estas enfermedades que son tan frecuentes y tan complejas.

REFERENCIAS

Como textos para referencias respecto a los gérmenes que producen las enfermedades estudiadas, se escogieron tres textos clásicos ampliamente conocidos y universalmente aceptados como autoridades.

1. Dale DC, Federman DD. Scientific American Medicine. Edición CD ROM 1997
2. Lee KJ. Lo Esencial en Otorrinolaringología. Appleton & Lange, Norwalk, 1995
3. Bach JF, Imbert JC, Jasmin C, Ménard J, Neveux JY. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Otorhinolaryngologie, 1997

INFECCIONES RESPIRATORIAS BAJAS EN MÉXICO

DRA. VIRGINA NOVELO

Médico Adscrito a la Unidad de Neumología del
Hospital General de México

Quisiera agradecer a los laboratorios Janssen-Cilag por la invitación, para participar en este simposio.

A mí me toca el tema de bronquitis y neumonías. Desgraciadamente, todos saben que la bronquitis es una inflamación aguda de todas las vías de conducción y, en el caso de las neumonías, dicha inflamación abarca las vías aéreas distales con producción de exudado, y aquí terminaría la charla.

Entonces, me parece más interesante que empecemos a revisar los mecanismos de defensa que existen en las vías respiratorias y vayamos viendo cómo se trastornan dichos mecanismos como productores de bronquitis y neumonías.

La superficie alveolar es de alrededor de 140 m^2 (lo que equivale a cerca de tres cuartas partes de una cancha de tenis). Entonces, realmente está expuesta a la inhalación de una gran variedad de partículas y de microorganismos.

Se considera que en un lapso de 12 minutos, pueden pasar al aire ambiente alrededor de un millón de partículas que contienen bacterias provenientes del suelo, de los animales y plantas. A pesar de todas estas embestidas, las vías respiratorias inferiores habitualmente se conservan estériles.

Nosotros vamos a desarrollar una bronquitis o una neumonía cuando la carga nociva supere a las defensas que se encuentran en las vías respiratorias y vamos a tener como consecuencia tres situaciones: replicación microbiana, que va a producir la infección, y establecimiento del proceso inflamatorio y de una reacción inmunitaria. Esta batalla se gana dependiendo de algunos factores como virulencia microbiana, inóculo o foco infeccioso y susceptibilidad o resistencia del huésped.

Vamos a revisar en esta charla los mecanismos locales de defensa y las reacciones inflamatoria e inmunitaria.

Para que tengamos una infección hacia los bronquios o hacia los alvéolos, el mecanismo principal es la broncoaspiración; debemos recordar que también existen otras vías como lo son la hematógena o por continuidad, pero, sin duda, la principal es la broncoaspiración.

Por tanto, es muy importante revisar la flora bucofaringea que tenemos. Realmente en la boca van a predominar los gérmenes anaerobios sobre los aerobios, con una proporción de alrededor de 10:1.

De los anaerobios, para no revisar una lista muy grande, diremos que los gérmenes más frecuentes son los Bacteroides y Fusobacterium; y de los aerobios, los más frecuentes son diferentes especies de estreptococos. También podemos encontrar otros gérmenes, pero con menos frecuencia como son estafilococos, *Haemophilus*, variedades de *Neisseria*, *Moraxella catarrhalis*, algunas corinebacterias y lactobacilos.

De los hongos más frecuentes tenemos a *Candida*, que se puede encontrar hasta en 25% de los sujetos normales. Estos gérmenes prosperan en el ambiente local siempre y cuando se fijen a la superficie; no pueden estar libres y todos ellos tratan de fijarse a la superficie; esto lo hacen a través de dos mecanismos: 1. Interacciones iónicas y microsómicas inespecíficas; y 2. adhesinas microbianas, que son proteínas que fácilmente se adhieren en los receptores de superficie de las células.

Sin embargo, contamos con ciertos factores que nos van a proteger para que la balanza no se incline hacia un solo lado. Realmente, los dos mecanismos que compensan esta balanza están dados a través de las secreciones mucosas y la competencia bacteriana.

En el moco y en la saliva se encuentran algunas sustancias que pueden ser bacteriolíticas directas, por ejemplo, linfocinas; la inmunoglobulina A (IgA) es muy importante en las vías aéreas superiores y en las vías de conducción; básicamente, su efecto consiste en el bloqueo de la adherencia microbiana de otras bacterias.

Otra sustancia, la fibronectina, es una de las adhesinas que tiene doble mecanismo, en favor y en contra; por un lado, favorece la fijación de los microorganismos grampositivos hacia el epitelio, pero por el otro también actúa inhibiendo la fijación de los gramnegativos.

El *Streptococcus viridans*, produce algunas proteínas antimicrobianas que impiden la fijación en el epitelio de otro tipo de bacterias; también los microorganismos comensales de la flora bucofaringea van a estimular los mecanismos inmunitarios.

A diferencia de las vías aéreas superiores, por debajo de la laringe se encuentran muy pocas bacterias. En algunas enfermedades que se acompañan de inflamación crónica o de trastornos en la actividad mucociliar, por ejemplo, bronquitis crónica, fibrosis quística, broncoespasmo y cáncer pulmonar, aumenta el número de microorganismos en las vías aéreas inferiores, como lo discutiremos más adelante.

En casos de bronquitis crónica, los gérmenes que se aceptan como flora normal incluyen *Haemophilus*, neumococo y *Moraxella*. Esto es importante de considerar ya que los pacientes con bronquitis crónica, permanentemente cursan con un síndrome supurativo que en los cultivos reportan este tipo de gérmenes sin que se presenten exacerbaciones agudas de su bronquitis crónica.

En pacientes con bronquiectasia y fibrosis quística, además de los gérmenes anteriormente mencionados, se pueden encontrar estafilococos, *Pseudomonas* y otros bacilos gramnegativos.

En pacientes que tienen cánulas endotraqueales o con traqueostomía se han aislado cepas de *Pseudomonas* sin que tengan infección agregada; se ha observado que estos microorganismos tienen cierta facilidad para fijarse sobre el epitelio de la tráquea.

Dentro de los mecanismos de defensa, son importantes los factores mecánicos. El aire que respiramos y entra a través de la nariz tiene que atravesar primero una cortina de pelos que se llaman vibrisas; después, continúa su camino por una serie de canales tortuosos sobre los cornetes nasales antes de que efectúe un giro brusco de 90° a nivel de la nasofaringe.

Los bronquios poseen ramificaciones (en dos o en tres) y el aire tiene que atravesar entre 20 y 25 de dichas ramificaciones. Por tanto, la mayoría de las partículas inhaladas se quedan atrapadas tanto en las vías aéreas superiores como inferiores; esto sucede a nivel bronquial por tres mecanismos: impactación, segmentación y difusión.

A nivel de la laringe, se requiere del cierre perfecto de la glotis para que no entren los microorganismos a la tráquea. Este cierre de la laringe se logra a través del reflejo nauseoso y de una deglución normal. Sin embargo, en algunas circunstancias, la glotis no puede cerrarse y esto es ocasionado por trastornos anatómicos o funcionales. Dentro de estos trastornos, podemos encontrar tumores propios de la laringe, edema, lesión neurológica, ingesta de alcohol, pacientes con convulsiones y uso y abuso de barbitúricos.

El epitelio que tenemos en vías aéreas, tanto superiores como inferiores, es ciliado hasta los bronquiolos terminales y prácticamente constituye una barrera física muy importante, ya que sus células presentan uniones apretadas y además están respaldadas por una membrana basal. Sin embargo, no es una barrera pasiva ya que, como veremos más adelante, también participa este epitelio en mecanismos inmunitarios y de inflamación.

La tos es uno de los mecanismos más importantes para expulsar partículas que se encuentran en las vías aéreas centrales y a nivel de la laringe. Sin embargo, para que la tos sea efectiva se requiere de dos cosas importantes; una de ellas es el cierre de la glotis y otra que se encuentren intactos los músculos tanto torácicos como abdominales. Entonces, cualquier alteración, como por

ejemplo, la presencia de cánulas endotraqueales o traqueostomía, o bien, debilidad muscular, que puede ser por edad, desnutrición o alteración neurológica, van a producir que el mecanismo de tos no sea lo suficientemente efectiva.

En cuanto a la depuración mucociliar, el epitelio ciliado está constituido por dos líquidos. Una parte acuosa, que va a ser el líquido que rodea a los cilios y por el moco que se encuentra flotando sobre la superficie. Si nosotros tenemos alteraciones tanto de los cilios como del moco también vamos a tener una disminución en esta depuración mucociliar.

Los cilios se puede trastornar, por ejemplo, en la discinesia ciliar primaria o en el síndrome de cilios inmóviles (síndrome de Kartagener). También se ha visto que en pacientes con bronquitis crónica existe una gran restricción de este epitelio ciliado, con predominio de las células calciformes con producción de moco y realmente los cilios prácticamente desaparecen.

También se ha observado que en infecciones por *Mycoplasma*, este microorganismo pasa directamente al epitelio ciliado y lo puede destruir. Trastornos en la viscosidad del moco pueden ser originados por fibrosis quística y por bronquitis crónica, en donde tenemos alteraciones en la relación de las proteínas y de los residuos que lo componen.

Además del moco, tenemos ciertas sustancias que también nos van a proteger. Entre ellas está la lisozima que se produce en las células serosas de las glándulas submucosas del epitelio y en los macrófagos alveolares en condiciones normales; cuando hay inflamación aguda, también es liberada por los neutrófilos. Esta lisozima va a tener varios efectos. Lo principal es que tiene un efecto bacteriolítico directo.

La lactoferrina y la transferrina son dos sustancias retenedoras de hierro. La lactoferrina es producida por las glándulas mucosas y los neutrófilos, mientras que la transferrina se va a producir en macrófagos alveolares. Estas dos sustancias también tienen un efecto bacteriolítico, ya que algunas bacterias requieren de hierro para la duplicación microbiana.

Ya hemos hablado de la fibronectina que tiene efectos tanto en favor como en contra como sustancia de defensa. Por un lado vemos que facilita la fijación de grampositivos y por otro inhibe la fijación de microorganismos gramnegativos. Por tanto, promueve la fijación de *Pneumocystis carinii* hacia el epitelio alveolar y estimula la fagocitosis de los macrófagos alveolares para las levaduras.

Se han encontrado ciertas cantidades de complemento en el líquido de lavado broncoalveolar; probablemente este complemento no sea sintetizado *in situ*; se han encontrado fracciones del complemento (de la vía alterna) de C3 a C9. Éstas van a actuar independientemente de la unión antígeno-anticuerpo y tienen

también actividades opsonicas importantes, efectos de quimiotaxis y de lisis de la pared bacteriana en microorganismos susceptibles.

Como veremos más adelante, se encuentran también todos los tipos de inmunoglobulinas. La inmunoglobulina (Ig) A es la más importante en las vías respiratorias superiores, mientras que la IgG es importante a nivel de los alvéolos. Aquí lo que nos interesa es básicamente la reacción antígeno-anticuerpo local y estas inmunoglobulinas sí se pueden producir localmente o pueden provenir del plasma.

Ustedes saben que la función principal del surfactante alveolar es disminuir la tensión superficial para mantener al alvéolo distendido para que no se colapse; esto hace que se faciliten los mecanismos de depuración; sus componentes lipídicos, tienen actividad bactericida sobre todo en neumococos y en estreptococos y también se ha visto que van a estimular a la fagocitosis de los macrófagos alveolares sobre todo del *Staphylococcus aureus*.

Por último, tenemos a la proteína fijadora de lipopolisacáridos; esta proteína se produce en el hígado y se ha observado que se eleva a nivel pulmonar cuando se presenta una reacción inflamatoria. Este complejo que se forma de la proteína con el lipopolisacárido (que parece ser son las endotoxinas de los gérmenes gramnegativos), se va a ir a fijar al receptor CD14 de algunos fagocitos y de esta forma se puede destruir a las bacterias.

Pasando a los mecanismos celulares, sabemos que los macrófagos alveolares tienen como principal función su acción fagocítica y es la que todo mundo conoce; sin embargo, lo más importante de los macrófagos es que son los directores de orquesta de las reacciones inflamatoria e inmunitaria.

Respecto a su actividad fagocítica, los macrófagos se auxilian de opsoninas y la mejor de ellas es la IgG. Como ya mencionábamos, la fracción C3b del complemento puede ser una opsonina y ésta además funciona en ausencia del complejo antígeno-anticuerpo y en ausencia de anticuerpos; esta fracción C3b puede ser estimulada por los antígenos microbianos y unirse a la bacterias y estimular la fagocitosis. Sin embargo, los macrófagos también pueden tener actividad fagocítica independiente de opsoninas y esto se ha visto que sea a través de la proteína A del estafilococo y de la manosa del *Pneumocystis carinii*.

Respecto a su coordinación de las reacciones inflamatoria e inmunitaria, los macrófagos alveolares liberan una serie de sustancias, siendo la lista muy extensa. Entre ellas, las importantes serían aquellas que tienen una acción quimiotáctica e inmunoreguladora como el leucotrieno 4 (L4) y la prostaglandina E₂ (PGE₂). Se liberan también algunas sustancias proinflamatorias, como las interleucinas 1 y 6, e interferones que van a ser importantes para el control sobre todo de virus.

Veremos más adelante cómo otros interferones también van a ser importantes para la fagocitosis y la lisis de microorganismos intracelulares; en este caso, el que produce el macrófago alveolar va a ser importante en contra de los virus. La lista de citocinas es también cada vez mayor, incluyendo el factor de necrosis tumoral y el factor estimulante de colonias. También producen algunas sustancias que nos ayudan y nos protegen mediante las reacciones inflamatoria e inmunitaria, como son las proteasas y los oxidantes.

Los neutrófilos y los monocitos son fagocitos mucho más importantes que los macrófagos alveolares. Los neutrófilos, al igual que los macrófagos, contienen una serie de sustancias que son muy importantes para estos mecanismos de inflamación e inmunológicos.

De la lisozima ya habíamos hablado, y también de la lactoferrina. Las proteasas, en este caso van a servir como protectores, se liberan después de mecanismos de oxidación y son muy importantes en el parénquima pulmonar.

Durante un proceso inflamatorio, en ocasiones, existen trastornos de la permeabilidad vascular y puede haber exudación de proteínas plasmáticas; muchas de ellas van a actuar como opsoninas. Ya mencionábamos a las inmunoglobulinas, las fracciones del complemento, a la proteína fijadora de lipopolisacáridos y también proteína C reactiva.

Respecto a la inmunidad humoral, ustedes saben que los anticuerpos se producen por la activación de linfocitos B y tenemos producción de todas las inmunoglobulinas tanto a nivel local como a nivel sistémico que pueden entrar hacia el pulmón durante un proceso inflamatorio.

De la IgA existen dos tipos (1 y 2). La IgA2 se encuentra en la misma concentración tanto en vías aéreas superiores como en las de conducción. El papel más importante de la IgA es en contra de los virus; cuando tiene que tener otro papel en contra de otras bacterias requiere del apoyo de otro tipo de fagocitos. De la IgG, existen cuatro tipos; los que más frecuentemente encontramos en el pulmón son los tipos 1 y 2.

Tanto la IgM como la IgG son capaces de desencadenar la acción del complemento por la vía clásica. La IgG se considera la opsonina por excelencia a nivel pulmonar para la fagocitosis de macrófagos y neutrófilos. La IgE se encuentra presente y en cantidades suficientes en procesos de parasitosis o bien alérgicos-pulmonares.

La patología que podemos encontrar con más frecuencia y que nos disminuyen la producción de estos anticuerpos, van a ser las deficiencias primarias de inmunoglobulinas, siendo la más común la de IgA, que se asocia a síndromes supurativos y cuadros de bronquitis frecuentes durante los primeros años en la infancia y es cuando hay que sospechar esta deficiencia primaria.

Dentro de las deficiencias adquiridas, son producidas por la leucemia linfocítica crónica, pacientes con mieloma múltiple y sometidos a esplenectomía.

Respecto a la inmunidad celular, ustedes saben que los linfocitos activados pueden producir una serie de linfocinas o bien diferenciarse en algunos tipos de linfocitos. De las linfocinas que producen, nos interesan aquellas que van a actuar ayudando a los linfocitos B y, por otro lado, aquellas que facilitan la fagocitosis de los macrófagos alveolares; esto es importante sobre todo en los microorganismos intracelulares y aquí es donde entran ciertos gérmenes que no son tan frecuentes como *Legionella*, *Chlamydia*, *Mycobacterium* (que sí es frecuente) y algunos hongos como *Blastomyces*, *Histoplasma* y *Coccidioides*.

Los linfocitos CD4 reconocen moléculas de antígenos junto con moléculas de la clase 2 del complejo mayor de histocompatibilidad para la producción de interferón que va a estimular a los macrófagos alveolares, precisamente para que puedan retener y destruir a los gérmenes intracelulares.

Los linfocitos CD8 o citotóxicos van a reconocer al antígeno junto con moléculas de la clase 2 del complejo mayor de histocompatibilidad y vamos a tener como efecto actividad citotóxica directa sobre algunas bacterias y producción de linfocinas que mencionábamos al principio.

Por último, existen linfocitos que no tienen un receptor de antígeno específico, pero que pueden ser estimulados por factor de necrosis tumoral o bien por interleucinas tipos 2 y 12 y que también van a producir interferón y además participan en acciones citotóxicas contra algunos microbios.

Las alteraciones en la inmunidad celular que facilitan una neumonía van a ser el uso de inmunosupresores, los trasplantes de médula ósea, las neoplasias de células T y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

En conclusión, sobre los mecanismos de defensa, si tenemos alterados los factores mecánicos que mencio-

nábamos desde la nariz hasta los bronquios se va a disminuir la depuración de estos microorganismos.

Si encontramos alteraciones en el epitelio por padecimientos crónicos que cursen con infección y alteraciones del moco también tendremos una disminución de la depuración mucociliar. O bien, si tenemos defectos en las respuestas tanto inflamatoria como inmunitaria se favorece el desarrollo de bronquitis o neumonía.

Respecto al diagnóstico, el cuadro clínico es muy importante; tanto la bronquitis como la neumonía cursan con un síndrome supurativo. Es muy importante la radiografía para poder descartar si se trata de una neumonía o si únicamente es un proceso bronquial agudo y si existe, o no, condensación lobar o segmentaria y/o infiltrados intersticiales.

Lo más importante es conocer el tipo de germen que está produciendo el proceso infeccioso y para esto tenemos que recurrir obviamente a los cultivos de diversos sitios (cultivos de expectoración, de lavados bronquiales a través de sondas traqueales o broncoscopia, con lo que también se pueden realizar lavados, cepillados y toma de biopsias tanto endobronquiales como transbronquiales).

Si tenemos una neumonía complicada con derrame pleural o empiema, también se deben tomar cultivos de estos líquidos, e incluso de sangre, para llegar al diagnóstico. Podemos solicitar una biometría hemática en donde vamos a encontrar elevaciones de leucocitos con predominio de neutrófilos.

En algunos casos en los que no se resuelve el proceso neumónico y se observa la persistencia del infiltrado, se puede requerir de una biopsia a cielo abierto o bien por toracoscopia.

Algunos gérmenes son difíciles de detectar a través de los cultivos de expectoración o de lavados bronquiales y podemos llevar a cabo otros estudios que son serológicos, como la determinación de algunas inmunoglobulinas específicas contra algunos gérmenes, fijación de complemento y algunas técnicas de micro y macroaglutinación, inmunofluorescencia y de reacción en cadena de polimerasa (PCR).

MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA

DR. CLYDE THORNSBERRY

Profesor de Patología, Universidad Vanderbilt, EUA

La presente comunicación se basa en un estudio realizado en Estados Unidos, durante 1996-1997, sobre resistencia bacteriana en patógenos del tracto respiratorio.

Se incluyeron 11,368 cepas aisladas de 434 instituciones en 45 estados y el Distrito de Columbia.

La betalactamasa era producida por 33.4% de las cepas de *Haemophilus influenzae* y por 92.7%

TABLA I
Susceptibilidad de cepas aisladas de H. influenzae a diversos antibióticos

ANTIBIÓTICO	BETALACTA- MASA	NÚMERO DE CEPAS	SENSIBLE %	INTERMEDIO	RESISTENTE
AMPICILINA	Todas	1558	67.2	0.3	32.5
	Betalac-	1037	99.0	0.9	0.1
	Betalac+	521	1.0	0	99.0
AMOX-CLAV	Todas	1570	98.2		1.8
	Betalac-	1042	98.3		1.7
	Betalac+	528	97.9		2.1
CEFUROXIMA	Todas	1558	95.3	3.5	1.2
	Betalac-	1036	95.2	3.9	0.9
	Betalac+	522	96.0	3.0	1.0
CEFTRIAXONA	Todas	1567	99.9		0.1
	Betalac-	1040	100		
	Betalac+	527	99.8		0.2
CLARITROMICINA	Todas	1572	58.1	32.4	9.5
	Betalac-	1044	60.4	32.0	7.6
	Betalac+	528	54.2	33.4	12.4
LEVOFLOXACINA	Todas	1571	100		
	Betalac-	1044	100		
	Betalac+	527	100		

de las de *Moraxella catarrhalis*; estas cepas betalactamasas positivas fueron generalmente resistentes a la ampicilina.

De las más de 9,000 cepas aisladas de *Streptococcus pneumoniae*, 33.5% no fueron susceptibles a la penicilina, 19.9% presentaron resistencia intermedia (CIMs 0.12-1.0 g/mL) y 13.6% resistencia alta (CIMs > 1 g/mL). Muchas cepas aisladas de *S. pneumoniae* con resistencia a la penicilina, presentaron resistencia cruzada a otros betalactámicos (amoxicilina-clavulanato, cefuroxima y ceftriaxo-

na) y claritromicina (un macrólido), pero no a la levofloxacina (una fluoroquinona).

Para *H. influenzae*, la actividad de los antimicrobianos estudiados, basados en porcentaje de susceptibilidad, fue la siguiente: 1. levofloxacina 2. ceftriaxona 3. cefuroxima 4. amoxicilina-clavulanato 5. claritromicina 6. ampicilina.

Para *M. catarrhalis*, el orden de actividad fue la siguiente: 1. levofloxacina 2. ceftriaxona 3. amoxicilina-clavulanato 4. cefuroxima 5. claritromicina 6. ampicilina.

TABLA II
Susceptibilidad de cepas aisladas de *M. catarrhalis* a diversos antibióticos

ANTIBIÓTICO	BETALACTAMASA	NÚMERO DE CEPAS	SENSIBLE %	INTERMEDIO	RESISTENTE
AMPICILINA	Todas	603	8.5		91.5
	Betalac-	559	4.8		95.2
	Betalac+	44	95.0		5.0
AMOX-CLAV	Todas	606	100		
	Betalac-	561	100		
	Betalac+	45	100		
CEFUROXIMA	Todas	587	96.5	3.5	
	Betalac-	543	97.3	2.7	
	Betalac+	44	90.0	10.0	
CEFTRIAXONA	Todas	604	100		
	Betalac-	559	100		
	Betalac+	45	100		
CLARITROMICINA	Todas	606	97.7	1.0	1.3
	Betalac-	561	98.2	0.9	0.9
	Betalac+	45	91.1	2.2	6.7
LEVOFLOXACINA	Todas	606	100		
	Betalac-	561	100		
	Betalac+	45	100		

TABLA III
Susceptibilidad de cepas aisladas de S. neumoniae a diversos antibióticos

ANTIBIÓTICO	RESISTENCIA A PENICILINA	NÚMERO DE CEPAS	SENSIBLE %	INTERMEDIO	RESISTENTE
PENICILINA	Todas	9190	66.5	19.9	13.6
	P. sensible	6110	100		
	P. intermedio	1827		100	
	P. resistente	1253			100
AMOX-CLAV	Todas	9153	81.7	7.1	11.2
	P. sensible	6090	99.6	0.2	0.2
	P. intermedio	1816	74.5	17.2	8.3
	P. resistente	1247	6.4	27.1	66.5
CEFUROXIMA	Todas	1533	74.5	2.9	22.6
	P. sensible	991	99.1	0.7	0.2
	P. intermedio	300	53.0	12.0	35.0
	P. resistente	242		0.4	99.6
CEFTRIAXONA	Todas	9031	87.1	8.1	4.8
	P. sensible	6075	99.7	0.1	0.2
	P. intermedio	1708	91.6	6.2	2.2
	P. resistente	1248	27.0	51.0	22.0
CLARITROMICINA	Todas	9138	80.9	0.9	18.2
	P. sensible	6094	94.9	1.1	4.0
	P. intermedio	1803	63.5	1.7	34.8
	P. resistente	1241	38.9	1.0	60.1
LEVOFLOXACINA	Todas	9145	97.3	2.1	0.6
	P. sensible	6081	97.4	2.2	0.4
	P. intermedio	1817	96.9	1.9	1.2
	P. resistente	1247	97.1	1.8	1.1

Para *S. pneumoniae*, el orden de actividad, basado en porcentaje de susceptibilidad, fue el siguiente: 1. levofloxacina 2. ceftriaxona 3. amoxicilina-clavulanato 4. claritromicina 5. cefuroxima 6. penicilina. Sin embargo, la actividad de los betalactámicos y de la claritromicina contra *S. pneumoniae*, fue asociada estrechamente con su resistencia a la penicilina.

La levofloxacina fue mucho más activa contra *S. pneumoniae*, debido a que mostró no tener resistencia cruzada con la penicilina. Estos datos indican que la resistencia a los betalactámicos y a los macrólidos continúa aumentando en los patógenos de las vías respiratorias. Son necesarias investigaciones nacionales de resistencia *in vitro*, particularmente para *S. pneumoniae*, ya que los resultados pueden incidir en la elección de la terapia empírica para las infecciones de las vías respiratorias.

Las conclusiones fueron:

- 1. Aproximadamente 33% de las cepas de *H. influenzae*, y casi todas las de *M. catarrhalis*, producen betalactamasa;

- 2. Alrededor de 33% de las cepas de *S. pneumoniae* son resistentes a la penicilina y aproximadamente 14% tienen niveles altos de resistencia;
- 3. Muchas cepas de *S. pneumoniae* que no son susceptibles a la penicilina, pueden no serlo a cefalosporinas y macrólidos;
- 4. La mayoría de las cepas de *S. pneumoniae* que presentan un nivel alto de resistencia a la penicilina (CIMs ≥ 2 mg/mL) no serán susceptibles a cefalosporinas y macrólidos, pero serán susceptibles a una fluoroquinolona (levofloxacina);
- 5. Es factible que la incidencia de resistencia a la penicilina en cepas de *S. pneumoniae* se incremente en el futuro; y
- 6. Levofloxacina fue mucho más activa contra *S. pneumoniae*, debido a que mostró no tener resistencia cruzada con la penicilina.

REFERENCIA

Los datos que aparecen en las tablas han sido tomados de:

Thornsberry C, Ogilvie P, Kahn J, Mauriz Y y el Laboratory Investigator Group. Surveillance of Antimicrobial Resistance in *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis* in the United States, in the 1996-1997 Respiratory Season.

ACTIVIDAD DE LEVOFLOXACINA *IN VITRO* CONTRA *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

JOSEPH F. PLOUFFE Y EL GRUPO DE ESTUDIO SOBRE NEUMONÍA
DEL CONDADO DE FRANKLIN

La levofloxacina tiene una excelente actividad *in vitro* contra aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* en 495 (99.2%) de 499 aislamientos susceptibles. Un total de 38 (97.4%) de 39 aislamientos con concentraciones mínimas inhibitorias 0.12 g/ml de penicilina fueron susceptibles a levofloxacina. Hubo excelente correlación entre la difusión en disco y en el método de microdilución en caldo para determinar la susceptibilidad. Los aislamientos resistentes pertenecieron a cuatro diferentes serotipos. No hubo incremento en la proporción de aislamientos de *S. pneumoniae* resistentes entre 1991 y 1994.

La bacteremia y la neumonía causada por *Streptococcus pneumoniae* permanece como la mayor causa de morbilidad y mortalidad especialmente entre los ancianos (Breiman *et al.*, 1990; Bennett *et al.*, 1992; Comité de la Sociedad Británica de Tórax y el Servicio de Laboratorio de Salud Pública, 1987; Marrie *et al.*, 1989; Fang *et al.*, 1990; Marston *et al.*, 1993; Musher, 1992). Hubo un incremento en la resistencia a los antibióticos entre los aislamientos de *S. pneumoniae* (Applebaum, 1987; Klugman, 1990; Breiman *et al.*, 1994; Hof-

mann *et al.*, 1995). La levofloxacina es un isómero activo de la ofloxacina (Fu *et al.*, 1992), y fue evaluado para ver su actividad contra aislamientos bacterianos de *S. pneumoniae* obtenidos del Hospital del Condado de Franklin, Ohio, entre 1991 y 1994 (Plouffe *et al.*, 1996). El procedimiento de microdilución fue realizado utilizando un catión ajustado en cultivo de Mueller-Hinton suplementado con sangre lisada de equino 2-5% (pH 7.4) de acuerdo con las recomendaciones estandarizadas del Comité Nacional de Laboratorios Clínicos (NCCLS, 1994). El inóculo final de *S. pneumoniae* era aproximadamente de 5×10^5 unidades formadoras de colonias/ml. Las concentraciones evaluadas fueron para levofloxacina (0.12-8 g/ml) y penicilina 0.03-4 (g/ml). La levofloxacina es activa contra los aislamientos de *S. pneumoniae* con 99.2% (495 de 499) teniendo concentraciones mínimas inhibitorias (MICs) ≤ 2 g/ml (Tabla I).

Los aislamientos resistentes ocurrieron en 1991 (n = 2, 1.4%), 1992 (n = 1, 0.7%), 1993 (n = 1, 0.7%) y 1994 (n = 0, 0%). La falta de desarrollo de resistencia de *S. pneumoniae* durante el periodo de estudio es consistente con las observaciones de

TABLA I
AÑO Y NÚMERO (%) DE BACTERIAS AISLADAS DE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* CON LA
CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA (MIC) DE LEVOFLOXACINA

Año, n	<0.5	1.0	2.0	=> 4
1991, n = 141	17 (12.1)	112 (79.4)	10 (7.1)	2 (1.4)
1992, n = 153	26 (17.0)	115 (75.2)	11 (7.2)	1 (0.7)
1993, n = 153	20 (13.1)	125 (81.7)	7 (4.6)	1 (0.7)
1994, n = 52	6 (10.5)	43 (82.7)	3 (5.8)	0 (0.0)

TABLA II
VALORES DE LA CORRELACIÓN DE LEVOFLOXACINA Y EL CULTIVO DE DILUCIÓN DE LA
CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA (MIC) CON EL DIÁMETRO DE LA ZONA DE DIFUSIÓN
DEL DISCO

MIC (g/ml)	Número de aislamientos <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Diámetro de la zona (Media +-DE)
=< 0.5	69	23.88 +- 1.29
1.0	395	22.23 +- 1.59
2.0	31	20.84 +- 1.57
=> 4.0	4	6.00 +- 0.0

laboratorio de los cambios mínimos en la MICs de levofloxacin con tránsito seriado (Lafredo *et al.*, 1993). Un total de 38 (97.4%) de 39 aislamientos con MICs 0.12 g/ml de penicilina fueron susceptibles a levofloxacin. Cuatro de cinco aislamientos con MICs 2 g/ml de penicilina fueron susceptibles a levofloxacin.

Los aislamientos fueron sembrados en agar de Mueller-Hinton complementados con 5% de sangre de oveja. El diámetro en los discos de la zona alrededor de levofloxacin (5g) fue medido después de incubación durante una noche en CO₂ a 35°C.

Hubo buena concordancia entre la microdilución MIC y el diámetro de la zona (Tabla II).

Todos los aislamientos con MICs 2 g/ml tuvieron zonas con diámetros de 17 mm; en cambio los cuatro aislamientos con MICs 4.0 g/ml tuvieron zonas con diámetros de seis mm. La correlación de los valores de MIC y los diámetros de las zonas fueron consistentes con los resultados informados previamente (Pfaller *et al.*; Sutton y Jones, 1995).

El serotipo fue realizado con aislamientos de *S. pneumoniae* en el Centro de Prevención y Control

de Enfermedades, como fue descrito previamente (Broome y Facklam, 1981; Jorgensen *et al.*, 1991; Plouffe *et al.*, 1994). Los serotipos de los cuatro aislamiento resistentes a levofloxacin fueron diferentes (6A, 13, 14 y 19C).

La levofloxacin tuvo una excelente actividad *in vitro* contra los cultivos bacterémicos de *S. pneumoniae* del Condado de Franklin, Ohio, incluyendo cultivos no susceptibles a la penicilina. Hubo una excelente correlación entre la difusión en disco y los métodos de microdilución en caldo para determinar la susceptibilidad a la levofloxacin. Entre 1991 y 1994 no hubo incremento en la proporción de cultivos de *S. pneumoniae* resistente a levofloxacin.

Los autores agradecen a los médicos y empleados del Hospital del Condado de Franklin por su apoyo, y a Robert Breiman, Richard Facklam y Robert Davis del CDC por su asistencia con los serotipos neumocócicos. Este estudio fue apoyado en parte por un subsidio del Centro para la Prevención y Control de las Enfermedades del Departamento de Salud de Ohio, y del Instituto de Investigaciones RW Johnson.

EXPERIENCIAS CON LEVOFLOXACINA EN FARINGOAMIGDALITIS

DR. CARLOS HERMIDA

Jefe de Educación Médica e Investigación Hospital de Infectología CM "La Raza" IMSS

Se reporta un estudio abierto, multicéntrico hecho en la ciudad de México en consultorios privados, en ninguna clínica en especial. Este es un estudio con levofloxacina, una quinolona que tiene un espectro más amplio que las ya conocidas.

Como antecedentes, Saito, en 490 casos de pacientes con infecciones de las vías respiratorias, 378 de los cuales eran faringoamigdalitis, observó una eficacia con levofloxacina clínica de 85% y bacteriológica de 86%.

Se estudiaron pacientes con faringoamigdalitis que presentaban fiebre, odinofagia y tenesmo faríngeo con amígdalas hipertróficas con exudado purulento. Para evaluar su tolerancia y la eficacia clínica y microbiológica de, se administró levofloxacina en dosis de 500 mg orales una vez al día, siete días, a pacientes mayores de 18 años. Se hizo revisión clínica y cultivo de exudado faríngeo antes, y al cabo de los siete. A los 28 días se efectuó revisión clínica para ver si los enfermos no presentaban alguna recaída clínica o bacteriológica o presentaban algún efecto colateral atribuible al medicamento.

Hasta este momento hay 22 pacientes evaluados. La distribución por grupos de edad fue de 18 a 30 años con cuatro hombres y dos mujeres; entre 30 a 50 fueron cuatro hombres y seis mujeres y mayores de 50 años cuatro hombres y dos mujeres. Las bacterias más frecuentes fueron *Streptococcus* β hemolítico del Grupo A y *Staphylococcus aureus*. En 10 casos no se aisló germen patógeno.

Veintiún pacientes se recuperaron de la fiebre en tres y medio días en promedio, de la odinofagia al cuarto día y del ataque al estado general al tercer día de evolución. En una paciente de 42 años persistió con odinofagia y fiebre, aunque menores. El séptimo día cultivó *Staphylococcus aureus*, y se cambió el antibiótico.

Como efectos colaterales hubo dos pacientes que presentaron intolerancia gástrica que no requirió suspender el tratamiento.

Se considera que en términos generales la respuesta con levofloxacina fue muy adecuada tanto clínica como bacteriológicamente. El estudio se va a prolongar hasta tener más de 50 enfermos estudiados por completo.

Nota del Editor.

Este es un resumen de la versión del trabajo presentado oralmente.

EXPERIENCIAS CON LEVOFLOXACINA EN OTITIS Y SINUSITIS

DR. ISIDRO ZAVALA

Jefe de Infectología del Hospital "Ángel Leaño", Guadalajara, Jal.

En los Estados Unidos se considera que los niños sufren ocho "resfriados", es decir, infecciones agudas del tracto respiratorio superior (ITRS) anualmente en promedio y tres ITRS ocurren en los adultos.

Cuatro de cada 200 ITRS desarrolla sinusitis aguda. Esto causa 16 millones o más de consultas anuales en los Estados Unidos.

La otitis media aguda es reportada como causa importante de morbilidad en pediatría; en adultos su índice de frecuencia es bajo.

En la microbiología de la sinusitis aguda, estudiada por punción-aspiración del seno, se ha comunicado el *Streptococcus pneumoniae* como el germen más frecuente, seguido por *Haemophilus influenzae*; gérmenes anaerobios, estreptococos de otros grupos, *Moraxella catharralis* y el estafilococo.

Se han comunicado infecciones mixtas en que participan otros gérmenes, como alfa estreptococo, peptoestreptococo y *Chlamydia pneumoniae*.

En otitis media aparecen prácticamente las mismas bacterias.

Para escoger tratamiento con antibióticos, solo la clínica, la experiencia del médico y el conocimiento de la bacteriología habitual de cada padecimiento cuentan, porque no es muy práctico que a una persona que está en un consultorio se le pueda realizar una punción-aspiración del seno o de la caja del tímpano para establecer el diagnóstico bacteriológico.

Los tres patógenos más importantes son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y la *Moraxella catharralis*.

La selección del antibiótico deberá ser en función de su espectro (sobre todo si actúa sobre gérmenes productores de betalactamasa), su farmacodinamia y su tolerancia.

Nota del Editor.

Este es un resumen de la versión del trabajo presentado oralmente.

EXPERIENCIAS CON LEVORLOXACINA EN OTITIS Y SINUSITIS

DR. ISIDRO ZARZA

Unidad de Otorrinolaringología, Hospital General de Galdakao, Vizcaya, España

La otitis media aguda (OMA) es una enfermedad infecciosa que afecta a los niños y a los adultos. Se caracteriza por la inflamación del tímpano y del espacio subyacente. Las causas más frecuentes son bacterianas, siendo el neumococo el agente más común.

El tratamiento de la OMA incluye el uso de antibióticos y analgésicos. La levorloxacina es un antibiótico de amplio espectro que actúa sobre bacterias gram positivas y gram negativas. Su uso en OMA ha demostrado ser efectivo y seguro.

En un estudio prospectivo se evaluó el uso de levorloxacina en el tratamiento de la OMA. Los resultados mostraron una alta eficacia y una buena tolerancia. Este fármaco puede ser una opción válida en el manejo de esta patología.

La sinusitis aguda es una inflamación del revestimiento de los senos paranasales. Puede ser causada por una infección bacteriana o viral. Los síntomas incluyen congestión nasal, secreción purulenta y dolor facial.

El tratamiento de la sinusitis aguda incluye el uso de antibióticos, descongestionantes y analgésicos. La levorloxacina es un antibiótico que puede ser utilizado en el tratamiento de la sinusitis aguda causada por bacterias sensibles.

En un estudio retrospectivo se evaluó el uso de levorloxacina en el tratamiento de la sinusitis aguda. Los resultados mostraron una alta eficacia y una buena tolerancia. Este fármaco puede ser una opción válida en el manejo de esta patología.

EXPERIENCIA CON LEVOFLOXACINA EN BRONQUITIS CRÓNICA

DR. ROBERTO FLORES

Subdirector. Servicios Auxiliares de Diagnóstico y Tratamiento Paramédico,
Hospital General de México, SSA

Mi intención es comentar algunas de las experiencias que hemos tenido en el estudio multicéntrico de pacientes con bronquitis crónica tratados con levofloxacina.

Me ha parecido interesante, antes de referirme a datos estadísticos, hacer algunas consideraciones en cuanto a lo que debe uno de entender como bronquitis crónica. La bronquitis crónica es la producción de esputo más de tres días, cada tres meses durante más de dos años.

Existen muchos factores que pueden predisponer a que el paciente tenga procesos tan importantes como la bronquitis crónica.

Evidentemente el tabaquismo juega en la actualidad un papel trascendental en la prevalencia de brotes agudos de bronquitis crónica.

La contaminación atmosférica es otro, sobre todo en áreas tan contaminadas como nuestra ciudad de México en donde día con día vemos que no solamente pacientes en la tercera edad, sino que personas jóvenes presentan problemas de bronquitis crónica con la definición que dimos con anterioridad.

En otras muchas ocasiones en el fondo aparece un trastorno alérgico y, por último, no se pueden menospreciar a los pacientes que ya presentan datos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

El cuadro clínico de la bronquitis crónica está generalmente caracterizado por tos productiva con moco que puede ser claro o purulento, paroxismos de tos con disnea y desde luego infección caracterizada por elevaciones térmicas. Eventualmente puede aparecer moco más sólido.

Los agentes causales más frecuentes son los microorganismos que a lo largo de toda la mañana hemos escuchado mencionar:

- *Haemophilus influenzae*,
- *Streptococcus pneumoniae*,
- *Mycoplasma pneumoniae*,

- *Staphylococcus aureus* y
- *Klebsiella pneumoniae*.

Quisiera enfatizar a lo que puede conducir si no atacamos de primera intención la presencia de estos microorganismos.

Voy a presentar algunos aspectos estadísticos que son fundamentalmente de la ciudad de México y revisaremos aspectos del manejo terapéutico para evitar las complicaciones que cada uno de estos microorganismos puede originar.

Ahora bien, se ha definido desde la primera diapositiva lo que es la bronquitis crónica, aquí trato de referirme a bronquitis crónica agudizada.

¿Qué se entiende por cuadro clínico? Paroxismos de tos, aumento de expectoración con cambios en el color. Es muy importante reconocer la evidencia clínica o radiológica de neumonía.

El *Haemophilus influenzae*, de los cuales el más importante es el de tipo B, independientemente de bronquitis crónica, puede causar neumonía, meningitis, celulitis, sinusitis, epiglotitis, etc. Existe una vacuna que generalmente se aplica en Estados Unidos a pacientes de la tercera edad o a niños y adultos con problema hematológico.

La *Klebsiella pneumoniae* tiene de 2 a 3% de incidencia en infección respiratoria baja. Produce esputo espeso, y tiene tendencia a producir necrosis y cavitación.

El estafilococo, fundamentalmente el *Staphylococcus aureus* coagulasa positivo presenta alta virulencia, generalmente su procedencia es extrapulmonar, y su diseminación produce infiltrados respiratorios. Causa insuficiencia respiratoria y puede producir necrosis pulmonar y hasta abscesos pulmonares.

Por último, el *Histoplasma pneumoniae* causa muchas complicaciones. Puede provocar otitis media en 33%, neumonía en 3-10%, derrame pleural en un porcentaje variable, pero puede dar también

manifestaciones fuera del aparato respiratorio, como exantemas cutáneos y enfermedades neurológicas (en menos de 1%).

Ahora bien, contamos en nuestro medio con el empleo de uno de los isómeros más importantes de las quinolonas, como es la levofloxacina.

Esta es activa contra una amplia variedad de bacterias, actúa inhibiendo la DNA-girasa que es vital para la supervivencia bacteriana.

Este tipo de medicamentos tiene muchas ventajas y hasta el momento no hay resistencia bacteriológica importante.

Se estudiaron 27 pacientes con bronquitis crónica agudizada, todos con fiebre, expectoración y estertores. A 17 pacientes se les hizo cultivo.

Es importante mencionar que, incluso en estadísticas norteamericanas, ante la presencia del cuadro clínico de bronquitis agudizada, es controvertido si se debe esperar hasta obtener los resultados del cultivo o iniciar inmediatamente el manejo con algún medicamento que pretenda quitar el cuadro clínico o al menos yugularlo.

En la totalidad de nuestros pacientes desapareció la fiebre entre 24-72 horas, con una media de 56 horas.

En 78%, al quinto día de tratamiento con levofloxacina a dosis de 500 mg c/24 horas, había desaparecido la expectoración.

Los estertores y sibilancias habían disminuido en 82% al cuarto día.

De los 17 pacientes se observó una respuesta bacteriológica en 88.2%; 15 de 17 de los cultivos resultaron negativos al cabo de los siete días de tratamiento.

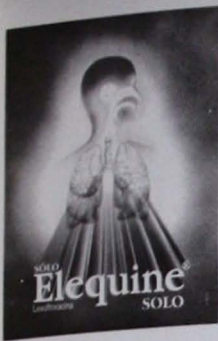
En el grupo de 27 casos hubo dos en quienes se tuvo que prolongar el esquema terapéutico a 14 días de duración.

Ningún paciente mostró reacciones o intolerancia al medicamento.

Finalmente de los 27 pacientes, 23 presentaron curación (85%) y mejoría en cuatro (15%).

Con estos datos nosotros podemos, aunque es un estudio preliminar, concluir que levofloxacina es muy eficaz en el tratamiento de las bronquitis crónicas agudizadas.

Todos los pacientes de nuestro estudio mostraron curación y/o mejoría, los signos y síntomas se resolvieron satisfactoriamente, se logró la erradicación y la curación bacteriológica en 88% y no hubo ningún efecto secundario a la administración del medicamento.



INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

ELEQUINE®
Levofloxacin

1.- Nombre comercial y genérico
ELEQUINE®
Levofloxacin

2.- Forma farmacéutica y formulación

Tabletas
Cada tableta contiene:
Levofloxacin..... 500 mg
Excipiente c.b.p..... 1 tableta

Solución Inyectable
Cada vial de 20 ml contiene:
Levofloxacin..... 25 mg / ml

equivalente a 500 mg de levofloxacin

3.- Indicaciones terapéuticas

ELEQUINE® está indicado en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, incluyendo sinusitis, exacerbación aguda de bronquitis crónica y neumonías adquiridas en la comunidad. Infecciones de la piel y sus estructuras tales como: impetigo, abscesos, furunculosis, celulitis y erisipelas. Infecciones del tracto urinario incluyendo pielonefritis aguda. ELEQUINE® está indicado en el tratamiento de Osteomielitis. ELEQUINE® está indicado principalmente en infecciones de las siguientes bacterias en las cuales la eficacia clínica ha sido demostrada.

Bacterias Aeróbicas Gram (+)

- Enterococcus (Streptococcus) faecalis
- Staphylococcus aureus
- Staphylococcus saprophyticus
- Streptococcus agalactiae
- Streptococcus pneumoniae (incluyendo S. pneumoniae penicilina-resistente)
- Streptococcus pyogenes

Bacterias Aeróbicas Gram (-)

- Citrobacter freundii
- Enterobacter cloacae
- Escherichia coli
- Haemophilus influenzae
- Haemophilus para influenzae
- Klebsiella oxytoca
- Klebsiella pneumoniae
- Legionella pneumophila
- Moraxella (Branhamella) catarrhalis
- Proteus mirabilis
- Pseudomonas aeruginosa

Otros microorganismos

- Chlamydia pneumoniae
- Mycoplasma pneumoniae

4.- Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la levofloxacin, otras quinolonas o algún componente de este producto.

5.- Precauciones y restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. ELEQUINE® podría ser usado durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto. Debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes de madres que toman levofloxacin, deberá tomarse una decisión para discontinuar la lactancia o discontinuar el fármaco, tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre. No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes en etapa de crecimiento. Se ha observado que las quinolonas pueden producir erosión en las articulaciones de carga y otros signos de artropatía en animales inmaduros de varias especies.

6.- Reacciones secundarias y adversas

ELEQUINE® es generalmente bien tolerado. En pruebas que involucraron 3460 pacientes, la incidencia de experiencias adversas relacionadas a levofloxacin fue 5.6%, de la cual fue 2.3% menor que la experimentada con los agentes de comparación acumulados. Los eventos adversos más comunes (≥1%) considerados por los investigadores como probables o definitivamente relacionados al fármaco fueron: diarrea, náusea y vaginitis. Otros eventos adversos relacionados al fármaco observados en 0.3 a <1% de la población en estudio fueron, flatulencia, dolor abdominal, prurito, rash, dispepsia, insomnio y mareo. Menos comúnmente, otros eventos adversos adicionales reportados con quinolonas no relacionadas al fármaco

pero considerado médicamente importante incluye coordinación anormal, función hepática anormal, visión anormal, falla renal aguda, reacción agresiva, artritis, confusión, convulsiones, depresión, granulocitopenia, alucinación, hipoglucemia, reacción maniaca, pancreatitis, paranoia, fotosensibilidad, colitis pseudomembranosa, rabiomiolisis, desórdenes del sueño, tendinitis, trombocitopenia, shock anafiláctico, eritema multiforme y falla orgánica multisistémica.

7.- Interacciones medicamentosas y de otro género

Vía oral únicamente

Mientras que la quelación por cationes divalentes es menos marcada que en otras quinolonas, la administración concurrente de tabletas de ELEQUINE® con antiácidos conteniendo calcio, magnesio o aluminio, así como también sucralfato, cationes metálicos tales como hierro y preparaciones de multivitaminas con zinc pueden interferir con la absorción gastrointestinal de levofloxacin obteniendo niveles séricos y en orina más bajos que los deseados. Estos agentes pueden ser tomados por lo menos dos horas antes o dos horas después de la administración de levofloxacin.

Vía intravenosa únicamente

Antiácidos, sucralfato, cationes metálicos, multivitaminas: no hay datos concernientes a la interacción de quinolonas por vía intravenosa con antiácidos orales, sucralfato, multivitaminas, o cationes metálicos. Sin embargo las quinolonas no deben ser coadministradas con ninguna solución que contenga cationes multivalentes, ej. magnesio, a través de la misma línea intravenosa.

Al igual que otras quinolonas, la administración concomitante de levofloxacin puede prolongar la vida media de teofilina, elevar los niveles séricos de teofilina, e incrementar el riesgo de reacciones adversas relacionadas a la teofilina en la población de pacientes. Por lo tanto los niveles de teofilina deben ser estrechamente monitoreados y puede ajustarse la dosis de teofilina, si fuese apropiado cuando la levofloxacin sea coadministrada. Las reacciones adversas, incluyendo convulsiones, pueden ocurrir con o sin elevación de los niveles séricos de teofilina. No se detectó un efecto significativo de levofloxacin en las concentraciones en plasma, AUC y disposición de otros parámetros por teofilina en un estudio clínico que involucra 14 voluntarios sanos. De manera similar, no se observaron efectos aparentes de teofilina en la absorción y disposición de levofloxacin. La administración concomitante de levofloxacin con warfarina, digoxina y ciclosporina no requieren de modificación en la dosis de uno u otro compuesto. Sin embargo, el tiempo de protombina y niveles de digoxina pueden ser estrechamente monitoreados en pacientes que reciben terapia concomitante con warfarina o digoxina respectivamente. La levofloxacin se puede administrar con seguridad a individuos que reciben concomitantemente terapia con probencid o cimetidina, ambos disminuyen la depuración y prolongan la vida media de levofloxacin, siempre y cuando la dosis de levofloxacin sea ajustada apropiadamente basada en la función renal del paciente. La administración concomitante de fármacos antiinflamatorios no-esteroides con una quinolona, incluyendo levofloxacin, pueden incrementar el riesgo de estimulación del SNC y crisis convulsivas. Se han reportado alteraciones en la glucosa sanguínea, incluyendo hiperglicemia e hipoglucemia en pacientes tratados concomitantemente con quinolonas y agentes antidiabéticos. Por lo tanto se recomienda monitoreo cuidadoso de la glucosa sanguínea cuando estos agentes son coadministrados. La absorción de levofloxacin y disposición en sujetos HIV-infectados con o sin tratamiento concomitante con zidovudina fueron similares. Por lo tanto no se ajusta la dosis para levofloxacin al ser requerida cuando se coadministra con zidovudina. El efecto de levofloxacin en la farmacocinética de zidovudina no se ha estudiado.

8.- Precauciones y relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad

Carcinogenicidad

Levofloxacin no exhibió potencial carcinogénico cuando se probó ya fuere en bioensayo con ratas de 2 años o el modelo de carcinogénesis de órganos múltiples en dos etapas.

Toxicidad especial

Así como con otras quinolonas, levofloxacin ha mostrado causar artropatía en animales inmaduros. En perros inmaduros (4-5 meses de edad) dosis orales de 10 mg / kg / día por 7 días y dosis intravenosa de 4 mg / kg / día por 14 días ocasionan lesiones artropáticas. Dosis orales de 300 mg / kg / día por 7 días y dosis intravenosas de 60 mg / kg / día por 4 semanas producen artropatía en ratas jóvenes. Levofloxacin muestra fototoxicidad similar en magnitud a la ofloxacin en bioensayo de la protuberancia en la oreja de ratón. Mientras que se ha observado cristaluria en algunos estudios intravenosos en ratas, los cristales están presentes sólo después de la micción y no están asociados con nefrotoxicidad. En ratones, el efecto estimulador en el SNC de las quinolonas es incrementado por la administración concomitante de fármacos antiinflamatorios no-esteroides tales como fenfuben. En perros, levofloxacin administrada en 6 mg / kg a más alta por inyección intravenosa rápida, produce efectos hipotensivos los cuales se consideran relacionados con la liberación de histamina.

Mutagenicidad

Levofloxacin no fue mutagénica en la mutación bacteriana, mutación CHO / HGPRT, micronúcleos, letal dominante, síntesis no programada de DNA (in vivo), y el ensayo de intercambio in vivo de cromátides hermanas (SCE). Fue positivo en la prueba de aberración cromosómica in vitro y ensayos SCE.

Toxicidad en la reproducción

Levofloxacin no causó daño de la fertilidad o desarrollo reproductivo en ratas con dosis orales tan altas como 360 mg / kg / día y dosis intravenosas tan altas como 100 mg / kg / día. Levofloxacin no fue teratogénica en ratas con dosis orales tan altas como 810 mg / kg / día o dosis intravenosas tan altas como 160 mg / kg / día. No se observó teratogenicidad en conejos a dosis orales tan altas como 50 mg / kg / día o con dosis intravenosas tan altas como 25 mg / kg / día. La administración oral de 810 mg / kg / día causó disminución de peso del feto e incrementó la mortalidad fetal.

Precauciones para el uso

Se ha reportado hipersensibilidad seria y ocasionalmente fatal y/o reacciones anafilácticas en pacientes que reciben terapia con quinolonas. Estas reacciones a menudo ocurren seguidas de la primera dosis. Algunas reacciones fueron acompañadas de colapso cardiovascular, hipotensión/shock convulsiones, pérdida de conciencia, hormigueo, angioedema, obstrucción

del conducto aéreo disnea, urticaria, comezón, y otras reacciones serias de la piel. Levofloxacin debe ser discontinuada inmediatamente a la primera aparición de erupción en la piel o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Algunos eventos serios y fatales debido a mecanismos inmunológicos no conocidos, se han reportado en pacientes que reciben terapia con quinolonas, incluyendo raras veces levofloxacin. Estos eventos pueden ser severos y generalmente ocurren después de la administración de dosis múltiples. Las manifestaciones clínicas pueden incluir una o más de las siguientes: fiebre, rash, o reacciones dermatológicas severas, vasculitis, artralgia, mialgia, enfermedad del sueño, náusea, neumonitis alérgica, nefritis intersticial, insuficiencia o falla renal aguda, hepatitis, ictericia, falla o necrosis hepática aguda, anemia incluyendo hemolítica y aplásica, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, pancitopenia, y/o otras anomalías hematológicas. El fármaco podría ser discontinuado inmediatamente a la primer aparición de erupción en la piel o cualquier otro signo de hipersensibilidad y se han reportado convulsiones y psicosis tóxica en pacientes que recibieron quinolonas incluyendo levofloxacin. Las quinolonas pueden también causar incremento de la presión intracraneal y estimulación del SNC, lo cual puede conducir a temblores, inquietud, ansiedad, aturdimiento, confusión, alucinaciones, paranoia, depresión, pesadillas, insomnio y rara vez idea o actos suicidas. Estas reacciones pueden ocurrir después de la primera dosis. Si las reacciones aparecen en pacientes que están recibiendo levofloxacin, el fármaco debe ser discontinuado e implementar medidas apropiadas. Al igual que las quinolonas, levofloxacin debe ser usada con precaución en pacientes con sospecha conocida de desórdenes de SNC que puedan predisponer a convulsiones o disminuir el umbral convulsivo (ej. arterioesclerosis cerebral severa, epilepsia) o en presencia de otros factores de riesgo que puedan predisponer a convulsiones o disminuir el umbral convulsivo (ej. ciertas terapias, disfunción renal). Se ha reportado colitis pseudomembranosa con todos los agentes antibacterianos incluyendo levofloxacin y puede variar de severidad desde leve a poner en peligro la vida. Por lo tanto es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea subsecuente a la administración de cualquier agente antibacteriano. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir sobrecrecimiento de clostridia. Algunos estudios indican que una toxina producida por *Clostridium difficile* es una de las principales causas de colitis asociada a antibióticos. Se han reportado ruptura de tendones en hombros, manos y tendones de aquiles que han requerido cirugía o han provocado inestabilidad por tiempos prolongados en pacientes que han recibido quinolonas. Levofloxacin debe ser discontinuada si el paciente experimenta dolor, inflamación o ruptura de un tendón. Levofloxacin debe ser usada con precaución en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con deficiente función renal, ajustar la dosis si es necesario para evitar la acumulación de levofloxacin debido a la disminución de depuración. Se han observado reacciones de fototoxicidad moderada a severa en pacientes expuestos directamente a la luz mientras reciben terapia con quinolonas. Si ocurriera fototoxicidad el tratamiento debe ser discontinuado. Al igual que otras quinolonas, se han reportado alteraciones en la glucosa, comúnmente en pacientes diabéticos que reciben tratamiento concomitante con agentes hipoglucémicos orales o con insulina. En estos pacientes se recomienda monitorear cuidadosamente la glucosa en sangre. Si ocurriera una reacción hipoglucémica, el tratamiento con levofloxacin debe ser discontinuado aunque la cristalluria no se ha reportado en ensayos clínicos con levofloxacin, se debe mantener una adecuada hidratación para prevenir la formación de altas concentraciones en orina. **Vía intravenosa:** Debido a que una inyección rápida o bolo intravenoso puede provocar hipotensión. **Levofloxacin sólo debe ser administrada por infusión intravenosa lenta en un periodo no menor a 60 minutos.**

9.- Dosis y vía de administración

Vía oral

La dosis usual de ELEQUINE® Tabletas con función renal normal, es 500 mg oralmente cada 24 horas. Ver esquema de dosificación. ELEQUINE® Tabletas puede ser tomado sin alimentos. Los antiácidos que contienen calcio, magnesio o aluminio, así como sucralfato, cationes divalentes o trivalentes tales como hierro, o multivitaminas conteniendo zinc deben ser tomadas dentro de dos horas antes o después de la administración de levofloxacin.

Vía intravenosa

ELEQUINE® I.V. sólo debe ser administrado por infusión intravenosa, no por administración intramuscular, intraperitoneal, o subcutánea. Precaución: Debe evitarse una rápida infusión o bolo intravenoso. ELEQUINE® I.V. debe administrarse en infusión intravenosa, lentamente en un periodo no menor a 60 minutos. La dosis usual para adultos de ELEQUINE® I.V. es 500 mg administrada por infusión lenta cada 24 horas siguiendo el esquema de dosificación.

ESQUEMA DE DOSIFICACION

Pacientes con función renal normal.

INFECCION	DOSIS	FRECUENCIA	DURACION
Exacerbación de bronquitis crónica	500 mg	c/24 horas	5-7 días
Neumonía adquirida en la comunidad	500 mg	c/24 horas	7-14 días
Sinusitis	500 mg	c/24 horas	10-14 días
Infecciones de piel y tejidos blandos	500 mg	c/24 horas	7-10 días
Pielonefritis aguda y ITU	250 mg	c/24 horas	10 días
Osteomielitis	500 mg	c/24 horas	6-12 semanas

Pacientes con insuficiencia renal (ej. CCr 50 ml / min)

STATUS RENAL	DOSIS INICIAL	DOSIS SUBSECUENTE
Infecciones respiratorias agudas / SSSI / Osteomielitis		
CCr de 20 a 49 ml/min	500 mg	250 mg c/24 horas
CCr de 10 a 19 ml/min	500 mg	250 mg c/24 horas
Hemodíalisis	500 mg	250 mg c/48 horas
D P C A	500 mg	250 mg c/48 horas
Pielonefritis aguda/ITU		
CCr ≥ 20 ml/min	No requiere ajuste de dosis	
CCr de 10 a 19 ml/min	250 mg	

CCr = Depuración de creatinina

DPCA = Diálisis peritoneal crónica ambulatoria

ITU= Infecciones del tracto urinario

Preparación de levofloxacin inyectable para administración

ELEQUINE® I.V. Viales

ELEQUINE® está provista en viales de uso individual conteniendo levofloxacin solución concentrada equivalente a 500 mg en agua para inyección. Los viales de 20 ml contienen 25 mg/ml de levofloxacin. Los viales de ELEQUINE® I.V. INDIVIDUALES DEBEN SER DILUIDOS CON UNA SOLUCION ADECUADA ANTES DE LA ADMINISTRACION INTRAVENOSA. (Ver tabla de soluciones intravenosas compatibles). La concentración de la solución diluida resultante es de 5 mg / ml antes de la administración. Este medicamento parenteral debe ser inspeccionado visualmente de material particulado antes de la administración. Muestras que contengan partículas visibles deben ser descartadas. Dado que este producto no contiene agentes preservativos o bacteriostáticos, deben ser empleadas técnicas asépticas en la preparación final de la solución parenteral. Debido a que los viales son para ser usados una sola vez, cualquier porción remanente en el vial debe ser descartada. Cuando se emplea para dosis divididas debe extraerse el total del contenido de una sola vez usando un procedimiento de entrada única y una segunda dosis debe ser preparada y almacenada para uso subsecuente. Existe información limitada disponible sobre la compatibilidad de levofloxacin inyección intravenosa con otras sustancias intravenosas. No se deben adicionar aditivos o medicamentos a ELEQUINE® I.V. en viales de dosis única o administrarlo en la misma línea de infusión intravenosa. Si se usa la misma línea intravenosa para una infusión secuencial de diferentes fármacos, la línea debe ser drenada antes y después de la infusión de ELEQUINE® I.V. con solución compatible con ELEQUINE® I.V. y con cualquier otro fármaco administrado en la misma línea.

Preparar la dosis deseada de levofloxacin de acuerdo a la siguiente tabla:

DOSIS		TIEMPO DE INFUSION	
250 mg	10 ml	40 ml	60 min.
500 mg	20 ml	80 ml	60 min.

Por ejemplo, para preparar una dosis de 500 mg, usando el vial de 20 ml (25 mg / ml), sacar 20 ml y diluir con una solución intravenosa compatible a un volumen total de 100 ml.

Soluciones Intravenosas compatibles

Cualquiera de las siguientes soluciones intravenosas puede ser usada para preparar una solución de 5 mg/ml de levofloxacin con los valores de pH siguientes:

SOLUCIONES	INTRAVENOSAS pH RESULTANTE DE ELEQUINE SOLUCION I.V. DE 5 mg / ml
Soluc. Cloruro de sodio 0.9%	4.71
Soluc. Dextrosa al 5%	4.58
Soluc. Dextrosa 5% /NaCl 0.9%	4.62
Soluc. Dextrosa 5% en Ringer Lactado	4.92
Soluc. Plasma Lyte 56 / Dextrosa 5%	5.03
Soluc. Dextrosa 5%, Cloruro de Sodio 0.45% y Cloruro de Potasio 0.15%	4.61
Soluc. Lactato de sodio (M/6)	5.54

Estabilidad de ELEQUINE® Post-Dilución.

ELEQUINE® I.V. cuando es diluido en un fluido intravenoso compatible en una concentración entre 0.5 mg / ml y 5 mg / ml es estable por 72 horas cuando se almacena debajo de 25°C y por 14 días cuando es almacenado en refrigeración (5°C) en contenedor plástico intravenoso. Las soluciones que son diluidas en soluciones intravenosas compatibles y congeladas en botellas de vidrio o contenedores plásticos intravenosos son estables por 6 meses cuando se almacenan a -20°C. **DESCONGELAR LAS SOLUCIONES CONGELADAS A TEMPERATURA AMBIENTE (25°C) O EN UN REFRIGERADOR (8°C). NO DESCONGELAR CON MICROONDAS O INMERSION EN AGUA. NO RE-CONGELAR DESPUES DE LA DESCONGELACION INICIAL.**

10.- Sobredosisificación o ingesta accidental. Manifestaciones y manejo

En caso de una sobredosis aguda y si la ingestión es reciente, el estómago debe ser vaciado. El paciente debe ser observado y se debe mantener una adecuada hidratación. Levofloxacin no es eficientemente removida por hemodíalisis o por diálisis peritoneal.

11.- Presentaciones

Tabletas

Caja con blister de 7 tabletas de 500 mg

Solución Inyectable

Frasco vial de 20 ml conteniendo el equivalente a 500 mg de levofloxacin.

Caja con 1 frasco vial.

12.- Leyendas de protección

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se administre a menores de 18 años, ni a mujeres en periodo de lactancia.

13.- Nombre del laboratorio y dirección

Cilag de México, S.A. de C.V.

Carretera Federal México - Puebla km 81.5

Huejotzingo, Puebla

C.P. 74160

14.- Número de registro

Reg. No.: 091M97 SSA

No. IPP IEAR 19674/R97

*Marca Registrada



SÓLO

Elequine[®]

Levofloxacin

SOLO

SÓLO

Elequine®

Levofloxacinina

SOLO

