

## Trovafloxacino

J. R. Azanza, D. Ollero, B. Sádaba, E. García Quetglas

*Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria  
Facultad de Medicina. Universidad de Navarra*

### Introducción

Todos los antibióticos del grupo de las quinolonas han gozado de gran popularidad expresada en volúmenes de prescripción muy elevados. La progresiva tendencia al desarrollo de nuevas quinolonas ha incidido en ampliar el número de indicaciones en las que estos fármacos resultan útiles. Así, desde los primeros fármacos: ácido nalidíxico, ácido pipemídico, norfloxacin, cuyo interés se concretaba en el tratamiento de la infección urinaria, se pasó a disponer de fármacos con propiedades farmacocinéticas distintas como: ofloxacin o ciprofloxacino, que ampliaban el número de indicaciones con el único límite de su actividad antimicrobiana. Recientemente se han comercializado nuevas quinolonas: grepafloxacin y levofloxacino cuya ventaja fundamental frente a las anteriores, es su actividad frente a algunos patógenos respiratorios. En las últimas semanas se ha comercializado la quinolona con mayor espectro antibacteriano; trovafloxacin, fármaco al que se dedicará de forma monográfica este artículo.

La llegada de nuevas quinolonas debe ser bien recibida en un campo de la terapéutica que aunque está plagado de fármacos, siempre se pueden mejorar diversos aspectos, pero sin duda la disponibilidad de muchos fármacos complica la elección del más idóneo. Por ello, en este artículo se intentará describir los aspectos más prácticos de este nuevo fármaco.

### Clasificación de las quinolonas

Hasta el desarrollo de las nuevas quinolonas, la clasificación de los fármacos disponibles resultaba sencilla. Acostumbraba a utilizarse el criterio de quimioterápicos sistémicos y quimioterápicos urinarios. En la actualidad esta sistemática de clasificación plantea el problema de su pobre capacidad discriminativa entre el grupo de quinolonas sistémicas, por lo que se han propuesto nuevas sistemáticas. Esencialmente este tipo de clasificaciones diferencia a los fármacos en relación

con sus indicaciones y espectro antibacteriano. En la tabla 1 se expone una posible clasificación de las quinolonas basada en las propuestas por diversos autores (1, 2).

### Estructura química

Trovafloxacin es una quinolona sintética de cuarta generación con dos características estructurales que determinan su actividad frente a patógenos resistentes a las quinolonas actuales. Presenta un grupo 2,4 difluorofenil en N1 que le proporciona una actividad buena frente a bacterias anaerobias, y el 3-azabicyclo de la posición C7 que aumenta su eficacia con respecto a las quinolonas de segunda generación, frente a cocos Gram positivos (Figura 1). Su nombre químico es 7-(3 azabicyclo (3,1,0) hexil) - naitiridona (3).

### Actividad antibacteriana

#### Mecanismo de acción y desarrollo de resistencias

Trovafloxacin, al igual que el resto de las quinolonas, actúa a nivel de la enzima ADN girasa, formando un complejo terciario con ésta y con el sitio específico del ADN donde debía unirse la girasa bacteriana. Así, al impedirse el enrollamiento secundario, el ADN pierde su estructura y posteriormente sufre autólisis produciéndose el efecto bactericida.

Se ha sugerido además, que las quinolonas actuarían sobre otras topoisomerasas, concretamente sobre la IV, enzima responsable de la separación de las cadenas del ADN durante la división celular. Este sería el mecanismo de acción principal, en el caso de las bacterias Gram positivas (4).

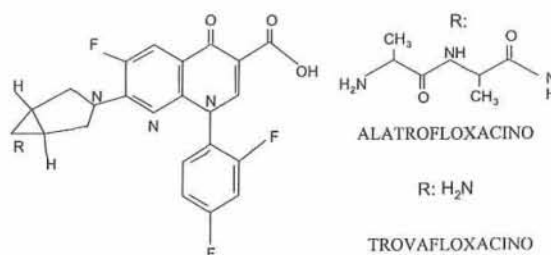
Los mecanismos de resistencias aparecen principalmente por alteraciones estructurales de la ADN girasa (5) y por alteraciones en las porinas lo que modificaría la permeabilidad de la membrana. Este último mecanismo afecta predominantemente a bacterias Gram negativas. Se han descrito otros mecanismos, como el desarrollo de sistemas bacterianos que expulsan de

## NUEVOS MEDICAMENTOS

Tabla I

Clasificación de las quinolonas.	
<b>PRIMERA GENERACIÓN</b>	<b>Quimioterápicos urinarios</b>
A. NALIDÍXICO, A. PIPEMÍDICO, NORFLOXACINO, PEFLOXACINO	
<b>SEGUNDA GENERACIÓN</b>	<b>Quimioterápicos sistémicos</b>
CIPROFLOXACINO, OFLOXACINO, FLEFOXACINO, ENOXACINO	
<b>TERCERA GENERACIÓN</b>	<b>Activos frente a cocos Gram (+) y patógenos atípicos</b>
ESPARFLOXACINO, LEVOFLOXACINO, GREPAFLOXACINO	
<b>CUARTA GENERACIÓN</b>	<b>Activos frente a cocos Gram (+), patógenos atípicos y anaerobios</b>
TROVAFLOXACINO, CLINAFLOXACINO, MOXIFLOXACINO, GATIFLOXACINO	

Figura 1



Estructura química de trovafloracino.

forma activa a las quinolonas del interior de la bacteria tanto en Gram positivos como Gram negativos (5).

La mayor parte de estas resistencias se producen por mutaciones cromosómicas y son cruzadas entre las distintas fluoroquinolonas y entre las distintas quinolonas no fluoradas.

#### Actividad antibacteriana

Al valorar la actividad global de las quinolonas se observa que las más activas frente a Gram negativos son ciprofloxacino y trovafloracino, seguidas de ofloxacino. Frente a Gram positivos y anaerobios, la más activa es trovafloracino (5).

En la tabla II se recogen las CMI<sub>90</sub> de trovafloracino y ciprofloxacino frente a los patógenos más habituales.

#### Bacterias Gram negativas aerobias

Trovafloracino presenta buena actividad frente a *Haemophilus influenzae* similar a la encontrada para ciprofloxacino, con CMI<sub>90</sub> menor o igual a 0,03 µg/ml en ambos casos, sin que existan diferencias entre cepas productoras y no productoras de betalactamasas (6).

Frente a *Pseudomonas aeruginosa* ciprofloxacino y trovafloracino presentan mayor actividad que el resto de las quinolonas (7). Frente a *Acinetobacter calcoaceticus* y *Stenotrophomonas maltophilia* la actividad es únicamente moderada.

Trovafloracino mantiene la excelente actividad in

vitro de ciprofloxacino frente a las *Enterobacterias*, incluso sobre cepas productoras de betalactamasas y resistentes a cefalosporinas (7).

#### Bacterias Gram positivas aerobias

Trovafloracino presenta gran actividad frente a *Streptococcus pneumoniae* independientemente de su sensibilidad a la penicilina y a las cefalosporinas. Frente a otras especies de *Streptococcus* presenta una actividad excelente, siendo la CMI<sub>90</sub> para *S. pyogenes*, *S. viridans* y otros *Streptococcus sp.* de los grupos C, F, y G, inferiores a las de otros antimicrobianos como ciprofloxacino (7).

Es importante destacar la elevada actividad que trovafloracino presenta frente a *Streptococcus sp.* La CMI<sub>90</sub> de trovafloracino frente a *S. pneumoniae* es de 0,125 µg/ml mientras que ciprofloxacino y levofloxacino presentan una CMI<sub>90</sub> de 2 y 1 g/ml respectivamente. Esta mayor actividad también se ha constatado en las cepas resistentes a la penicilina (8) obteniéndose mejores resultados in vitro que con cefotaxima (CMI<sub>90</sub> de 2 µg/ml), eritromicina, levofloxacino (CMI<sub>90</sub> 2 µg/ml) y claritromicina (CMI<sub>90</sub> 128 µg/ml) (9).

A diferencia de otras fluoroquinolonas, trovafloracino posee una elevada actividad frente a *Staphylococcus spp.* Se han encontrado valores de CMI<sub>90</sub> de 0,03 a 0,06 µg/ml en el caso de *S. aureus* sensible a la metilicina (7) y de 4 µg/ml para *S. aureus* resistente a metilicina (7), en ambos casos inferiores a las de ciprofloxacino.



**NUEVOS MEDICAMENTOS**

Tabla I

Actividad antibacteriana comparada (CMI <sub>90%</sub> ) (7-10)		
	TROVAFLOXACINO	CIPROFLOXACINO
<b>GRAM NEGATIVOS AEROBIOS</b>		
Haemophilus influenzae	≤0,03	≤0,03
Pseudomonas aeruginosa	1	0,5
Acinobacter spp	8	8
Klebsiella pneumoniae	0,5	0,12
Moraxella catharralis	≤0,03	≤0,03
<b>GRAM NEGATIVOS ANAEROBIOS</b>		
Veillonella spp	0,5	0,25
Bacteroides grupo fragilis	0,5	32
Otros bacteroides	2	16
Prevotella spp	1	8-64
Fusobacterium spp	1	8
<b>GRAM POSITIVOS AEROBIOS</b>		
Streptococcus pneumoniae	0,12	4
Streptococcus pyogenes	0,12	0,5
Streptococcus grupos C, F y G	0,25	2
Streptococcus viridans	0,25	2
Staphylococcus aureus	0,12	0,25->2
Staphylococcus aureus (resistente meticilina)	1-8	≥64
<b>GRAM POSITIVOS ANAEROBIOS</b>		
Peptostreptococcus spp	0,25-0,5	0,5-4
Lactobacillus spp	1	32
Eubacterium spp	1	32
Clostridium difficile	1	8-32
Propionibacterium acnes	0,5-4	2-4
<b>OTROS</b>		
Mycoplasma pneumoniae	0,25	1
Chlamydia trachomatis	0,12-0,5	1
Legionella pneumophila	≤0,03	≤0,03

**Bacterias Gram negativas anaerobias**

La actividad sobre *Veillonella* es ligeramente inferior a la de ciprofloxacino. Sin embargo, en bacilos Gram negativos, trovafloxacin es claramente superior. La CMI<sub>90</sub> para *B. fragilis* es de 0,5 µg/ml, similar en el resto de los miembros del género *Bacteroides*, así como en *Prevotella* y *Fusobacterium* (10).

**Bacterias Gram positivas anaerobias**

*Peptostreptococcus sp* es un poco más sensible in vitro a trovafloxacin que los bacilos Gram positivos, siendo la CMI<sub>90</sub> menor o igual a 0,5 µg/ml. Ciprofloxacino y ofloxacino son algo menos activos.

*Lactobacillus*, *Eubacterium* y *Clostridium* también son muy sensibles a trovafloxacin, mientras que

*Actinomyces israelii* y *Propionibacterium acnes* parecen ser más resistentes (7, 11).

### **Bacterias intracelulares**

Trovafloxacino posee una actividad importante frente a microorganismos intracelulares como *Legionella spp* (12), *Chlamydia spp* (13) y *Mycoplasma spp* (14), mayor que la de ciprofloxacino y la de ofloxacino.

## **Farmacocinética**

### **Absorción**

Trovafloxacino se absorbe rápidamente, con una  $T_{max}$  aproximada a una hora, aunque depende de la dosis administrada. La  $C_{max}$  y el área bajo la curva (AUC) se incrementan proporcionalmente a las dosis utilizadas lo que traduce una farmacocinética lineal. Así, al administrar 100 mg por vía oral en voluntarios sanos, se alcanza una  $C_{max}$  de 1,5  $\mu\text{g/l}$ , y mientras que con 300 mg la  $C_{max}$  se sitúa alrededor de 4,4  $\mu\text{g/l}$  (15).

La biodisponibilidad del trovafloxacino es completa y similar tras la administración oral e intravenosa de dosis idénticas. Esta característica es de particular interés puesto que permite la posibilidad de sustituir la administración por vía intravenosa por la vía oral, al alcanzarse concentraciones similares por ambas vías.

### **Distribución**

Trovafloxacino, al igual que otras quinolonas, tiene un amplio volumen de distribución, lo que indica la consecución de unas concentraciones tisulares elevadas, mayores que las plasmáticas, importantes en humores del ojo, tejido prostático y a nivel intracelular. Además, las concentraciones se mantienen en el lugar de la infección, horas después de que el fármaco no se detecte en plasma. Circula en plasma fijado a proteínas en un porcentaje del 70%.

Las concentraciones en tejido/fluido del trovafloxacino en mucosa pulmonar es 1,7  $\mu\text{g/ml}$  (ratio tisular/plasmático 1,1), y en macrófagos bronquiales de 34,3  $\mu\text{g/ml}$  (ratio tisular/plasmático 24,1).

Resultados preliminares indican que la difusión del trovafloxacino al líquido cefalorraquídeo (25%) puede ser suficiente para permitir el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central producidas por bacterias. Una dosis de alatrovafloxacino alcanza un  $C_{max}$  en LCR superior a 1,25  $\mu\text{g/ml}$  que es 5-10 veces la  $CM_{L90}$  para *S. pneumoniae* (16).

### **Metabolismo y eliminación**

El trovafloxacino se metaboliza fundamentalmente

por reacciones de fase II, siendo sus metabolitos principales el glucurónico acílico (22% de la dosis administrada) y el conjugado N-acetilo (17%). Se generan otros metabolitos menores, aunque ninguno de ellos presenta actividad antibacteriana significativa (8).

La eliminación renal de trovafloxacino es muy reducida (8%), siendo el aclaramiento renal medio de 9,1 ml/min. Su semivida de eliminación es de aproximadamente 10,7 horas.

## **Farmacocinética en situaciones especiales**

### **Ancianos**

La independencia de la eliminación de trovafloxacino de la función renal, justifica que su perfil farmacocinético no se altere por el envejecimiento de los pacientes o por disminución de la depuración de creatinina. Por tanto, no resulta necesario un ajuste posológico como ocurre con las restantes quinolonas (17).

### **Insuficiencia renal**

Como ya se ha comentado, no es necesario ajustar la posología de este fármaco en pacientes con insuficiencia renal (8, 17).

### **Insuficiencia hepática**

En pacientes con deterioro leve de la función hepática no se precisa un ajuste posológico de trovafloxacino. En los casos de deterioro moderado, al estar la eliminación reducida hay que considerar el aumento posible del AUC. No existen datos con respecto a pacientes con un deterioro grave de la función hepática (8).

## **Interacciones farmacocinéticas**

### **Cationes metálicos**

La administración de cationes bi o trivalentes disminuye en un 20-30% la biodisponibilidad de todas las 4-fluoroquinolonas. Ésto tiene especial interés en pacientes sujetos a hemodiálisis o DPAC que utilizan los antiácidos como ligandos de fosfatos (18). Debe evitarse la administración de antiácidos desde 6 horas antes hasta 2 horas después de la administración de una fluoroquinolona.

### **Inhibidores de la bomba de protones**

La administración concomitante de omeprazol con trovafloxacino, disminuye ligeramente la  $C_{max}$  y el AUC. Sin embargo, no se observan diferencias apreciables en  $t_{max}$  y en la semivida de eliminación por lo que no resulta necesario ajustar la posología (19).