

## Actualidades farmacológicas

## Quinolonas

Alfonso Efraín Campos Sepúlveda,<sup>1</sup> María Elena Martínez Enríquez,<sup>1</sup> Nicandro Mendoza Patiño<sup>1</sup><sup>1</sup> Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM.

**Objetivo:** Con la información descrita en este documento el alumno podrá:

- Conocer las propiedades farmacocinéticas más importantes de las quinolonas.
- Reafirmar el mecanismo de acción de las quinolonas.
- Distinguir las indicaciones clínicas de las diferentes generaciones de quinolonas.
- Describir las reacciones adversas más frecuentes.

**Introducción**

Las quinolonas constituyen una familia de antibióticos bactericidas contra microorganismos grampositivos y gramnegativos, de amplio espectro, bloquean la duplicación bacteriana del DNA, al inhibir la topoisomerasa bacteriana II (DNA-girasa) y la topoisomerasa IV. Por su amplio espectro son de elección para iniciar un tratamiento empírico, sin embargo, a pesar de su eficacia, no siempre constituyen el antibiótico de primera elección, ya que inducen resistencia de los microorganismos a las quinolonas, lo que da lugar a una pérdida de su utilidad clínica. En este capítulo se hace hincapié en las fluoroquinolonas y se revisarán los aspectos farmacológicos más importantes. Se destacan las características farmacocinéticas y farmacodinámicas, así como su resistencia bacteriana, el espectro de actividad, sus indicaciones, las reacciones adversas más comunes y sus contraindicaciones.

Las quinolonas constituyen uno de los grupos de antimicrobianos de mayor desarrollo. El primero de estos compuestos, el ácido nalidíxico, fue descrito por Lescher y col, en 1962, compuesto eficaz contra algunos aerobios gramnegativos, limitando su utilidad al tratamiento de infecciones urinarias. Sin embargo, la relación entre la estructura química y la actividad biológica de esta molécula, ha permitido el desarrollo de nuevos fármacos, modificando de manera importante su actividad antimicrobiana, proveyéndolas de una baja toxicidad y un amplio espectro de actividad, además de modificar las propiedades farmacocinéticas; estos nuevos agentes denominados fluoroquinolonas, sintetizados a partir de 1978, contienen un átomo de flúor que les confieren mayor actividad contra especies grampositivas y gramnegativas.

Durante años las fluoroquinolonas fueron consideradas como la segunda y última generación de quinolonas, pero las posibilidades de transformación de su estructura química, ha dado lugar al desarrollo vertiginoso de este grupo de antibióticos, con compuestos de mayor espectro antibacteriano, penetración tisular y seguridad, y con menor propensión al desarrollo de resistencia microbiana, demostrada hasta el presente, lo cual ha hecho que actualmente existan cuatro generaciones de quinolonas, las cuales presentan una estructura base en común (cuadro 1).

**Relación estructura-actividad de las quinolonas**

Se reconocen dos grandes grupos de quinolonas: las 4 quinolonas y las 6 fluoroquinolonas. Las quinolonas presentan una estructura bicíclica heteroaromáticas, constituidas por un núcleo piridona- $\beta$  ácido carboxílico y un anillo aromático. Así los compuestos tricíclicos y tetracíclicos son derivados del esqueleto común constituido por la 4-quinolona (ácido nalidíxico, ácido oxolínico, ácido pipemídico, ácido pirómídico, cinoxacina y acroxacina).

La relación entre la estructura química y la actividad biológica de estas moléculas han motivado la síntesis de compuestos con diferentes radicales en la estructura química base y así aumentar su eficacia, potencia, espectro y disminuir sus efectos adversos (cuadro 2).

Por otro lado, las 6 fluoroquinolonas presentan un átomo de flúor en la posición 6 de la molécula, con ello aumenta la capacidad de penetración a la célula bacteriana y se incrementa la afinidad por la girasa, lo que propicia un aumento de la potencia y el espectro antibacterino, además reduce los efectos adversos de manera significativa. La diferencia estructural entre las fluoroquinolonas depende de los sustituyentes en las posiciones 1, 5, 7 y 8. Lo anterior explica las diferencias en actividad antimicrobiana, vida media y la toxicidad de los distintos compuestos de la familia. El desarrollo cronológico de las distintas quinolonas, ha permitido clasificarlas en primera, segunda, tercera y cuarta generación (cuadro 1). En posición 1, el sustituyente de mayor importancia es el grupo de ciclopropil, lo cual la provee de una potente actividad sobre bacilos gramnegativos. Los sustituyentes bencénicos mono o difluorados, que amplían

**Cuadro 1.** Generaciones de quinolonas, considerando su época de aparición, el espectro de actividad y la vía de administración.

Fluoroquinolonas			
1a Generación	2a Generación	3a Generación	4a Generación
Ácido nalidíxico (oral)	Ciprofloxacina (oral, parenteral)	Levofloxacina (oral, parenteral)	Balofloxacina (oral)
Ácido oxolínico (oral)	Enoxacina (oral)	Esparfloxacina (oral)	Clinafloxacina (parenteral)
Ácido pipemídico (oral)	Fleroxacina (oral, parenteral)	Tosufloxacina (oral)	Gatifloxacina (oral, parenteral)
Ácido piromídico (oral)	Lomefloxacina (oral)		Gemifloxacina (oral)
Cinoxacina (oral)	Norfloxacina (oral)		Moxifloxacina (oral, parenteral)
Flumequina (oral)	Ofloxacina (oral, parenteral)		Pazufloxacina (oral, parenteral)
	Pefloxacina (oral, parenteral)		Sitafoxacina (parenteral)
	Rufloxacina (oral)		Trovafoxacina (oral, parenteral)
Gramnegativos: <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i>	Gramnegativos incluyendo <i>Pseudomonas</i> spp Grampositivos: <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>S. maltophilia</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> y <i>Mycobacterium</i> spp	Gramnegativos y micobacterias Grampositivos: ( <i>Streptococcus pyogenes</i> y neumococo penicilina sensible y penicilina resistente) anaerobios y patógenos atípicos	Bacterias anaerobias: <i>Clostridium</i> Grampositivos incluyendo cepas de <i>S. pneumoniae</i> penicilina resistente y <i>S. aureus</i>

**Cuadro 2.** Relación estructura-actividad de las quinolonas.

Sustituyente	Características
Radical (R <sub>1</sub> )	Amplía el espectro contra gramnegativos y mejora algunos efectos farmacocinéticos
Radical (R <sub>2</sub> )	Se han realizado pocas modificaciones
Radical (R <sub>5</sub> )	Potencia y mejora actividad contra Grampositivos y algunos efectos farmacocinéticos (incrementa la absorción, distribución)
Radical (R <sub>7</sub> )	Aumenta la potencia a bacterias gramnegativas y mejora la biodisponibilidad
Radical (R <sub>8</sub> )	Aumenta la actividad anaerobia y aspectos farmacocinéticos

el espectro de actividad y mejoran las propiedades farmacocinéticas, sin embargo pueden estar asociados a fenómenos de toxicidad. Los sustituyentes en la posición 2 no presentan mayores variaciones en tanto que en las posiciones 3 y 4 permiten una mayor afinidad por la topoisomerasa bacteriana. La presencia de grupos amino o metilo en la posición 5, favorece algunas propiedades farmacocinéticas. Si en la posición 7 se encuentra un grupo piperacínico (norfloxacina, ciprofloxacina) o un grupo metil-piperacínico (ofloxacina, levofloxacina, gatifloxacina), aumenta la potencia frente a bacterias gramnegativas, además un sustituyente metilo en el grupo piperacínico mejora la biodisponibilidad oral y un doble anillo derivado del anillo pirrolidónico aumenta su actividad sobre bacterias grampositivas (moxifloxacina). La presencia de halógenos en la posición 8, aumenta la actividad contra bacterias anaerobias (moxifloxacina, gatifloxacina).

Todas las nuevas fluoroquinolonas presentan una alta biodisponibilidad, menor unión a proteínas, una vida media de

eliminación más prolongada, en comparación con las quinolonas anteriores. La penetración en tejidos es alta y se distribuyen ampliamente en los fluidos corporales (cuadro 3).

El único inconveniente que presentan estas quinolonas es que inducen el desarrollo de resistencia por mutaciones cromosómicas en la topoisomerasa II (DNA-girasa) y topoisomerasa IV bacteriana. Sin embargo, actualmente se encuentran en desarrollo un nuevo grupo de 6-desfluoroquinolonas, moléculas que carecen del átomo de flúor en posición 6, con posibilidad de lograr una mejor actividad intrínseca como lo demuestra la garenoxacina que se encuentra en uso y, en desarrollo, que muestra una elevada actividad inhibitoria de la DNA- girasa y la topoisomerasa IV, lo cual se asocia con un aumento de la actividad *in vitro*, un amplio espectro antimicrobiano y un reducido potencial de inducir el desarrollo de resistencia.

#### Farmacodinamia y espectro de actividad antibacteriana.

Los mecanismos mediante los cuales las quinolonas ejercen su acción, aún son motivo de discusión. De manera general, se acepta que las fluoroquinolonas penetran a través del canal acuoso de las porinas, uniéndose a las topoisomerasas bacterianas e inhibiéndolas. Las topoisomerasas son enzimas que regulan el superenrollamiento y desenrollamiento del DNA bacteriano.

En bacterias gramnegativas, la topoisomerasa II o girasa del DNA, mantiene un nivel de enrollamiento del DNA que facilita el movimiento hacia los complejos que se forman en la replicación y la transcripción. En las girasas, las quinolonas interaccionan con aminoácidos de las  $\alpha$ -hélices cercanas a la tirosina del centro activo, que está implicado en la rotura del DNA. En bacterias grampositivas el blanco principal es la topoisomerasa IV, que separa las hebras de DNA después de cada ciclo de replicación. La consecuencia de la inhibición

**Cuadro 3.** Quinolonas en tejidos y fluidos corporales (vía oral).

Fármaco	Próstata (suero)	Espuito (suero)	Bilis (suero)	Hueso (suero)
Enoxacina	2.1	0.65-3.68	9	—
Ciprofloxacina	2.2	0.2-0.7	10.6	0.3-0.5
Pefloxacina	1.6-1.9	2.4	6	0.3

de la actividad de estas enzimas en la célula bacteriana, da lugar a la inhibición de la traducción para la síntesis de las proteínas necesarias para la reparación, crecimiento y reproducción bacteriana. Una inhibición prolongada, conduce a la muerte de la célula bacteriana.

Las fluoroquinolonas presentan un amplio espectro de actividad, que permite su uso en una amplia variedad de infecciones de tracto urinario, piel, partes blandas, hueso, aparato respiratorio. La actividad bactericida de las quinolonas se relaciona con la concentración máxima alcanzada. Las quinolonas de primera generación son activas frente a microorganismos grampositivos y algunos bacilos gramnegativos.

Las quinolonas de segunda generación, poseen un espectro más amplio de actividad que el ácido nalidíxico y el resto de las primeras quinolonas, así como propiedades farmacocinéticas más convenientes para el tratamiento de infecciones sistémicas, lo que les confiere actividad frente a bacterias gramnegativas y una moderada actividad contra grampositivas. La ciprofloxacina es el fármaco prototipo de esta generación y la más activa contra *Pseudomonas aeruginosa*. Estas fluoroquinolonas son activas contra *S. aureus*, pero tiene escasa actividad frente a anaerobios, *S. pneumoniae*, *Enterococcus spp* y otras especies de *Streptococcus*.

Las de tercera y cuarta generación presentan una mayor cobertura antimicrobiana, una mejor absorción oral, buena penetración tisular, favorable seguridad y perfiles de tolerabilidad, así como un importante efecto postantibiótico, lo cual ha hecho que se empleen de forma sistémica en infecciones de diferentes órganos. Estas quinolonas, mantienen la actividad de las de segunda generación frente a gramnegativos y micobacterias, pero presentan mejor actividad frente a grampositivos, anaerobios y patógenos atípicos. Las quinolonas más recientes (levofloxacina y moxifloxacina) tienen buena actividad frente a cocos grampositivos (*S. pneumoniae* resistente a penicilina, *S. aureus* meticilino sensible y *S. aureus* meticilino resistentes). La actividad contra *Mycobacterium tuberculosis* y *M. avium* es variable, siendo los más eficaces: moxifloxacina, ciprofloxacina y ofloxacina. La ofloxacina y pefloxacina son activos contra *M. leprae*. Los patógenos atípicos (*Chlamydia spp*, *Mycoplasma spp* y *Legionella spp*) son muy sensibles a las nuevas quinolonas. Levofloxacina y en especial moxifloxacina, son clínicamente activas contra la mayoría de las especies de anaerobios.

Todas las fluoroquinolonas tienen un prolongado efecto benéfico postantibiótico (inhibición del crecimiento bacteriano, después de una breve exposición a un antibiótico) contra la mayoría de agentes bacterianos gramnegativos. La magnitud del efecto postantibiótico se debe considerar en el diseño de los regímenes posológicos.

**Farmacocinética.** Todas las quinolonas tienen una buena y rápida absorción después de su administración oral. Su biodisponibilidad varía entre 50 y 100%, por ejemplo la norfloxacina, se absorbe el 50%, pero la ciprofloxacina alcanza el 70% y ofloxacina, lomefloxacina, fleroxacina y pefloxacina llegan a tener una absorción casi completa (97 al 100%). Las concentraciones plasmáticas más altas, aparecen entre 1-2 h, cuando el fármaco se ingiere en ayunas o en 2 h si es con alimentos. La unión a proteínas plasmáticas es baja, en general entre el 20 y 40%, y se unen principalmente a la albúmina. La vida media plasmática varía de 1,5 (ácido nalidíxico) a 18 h (esparfloxacina), por ejemplo enoxacina, 6 h; ofloxacina, 7 h; norfloxacina, ciprofloxacina y levofloxacina, 8 h; fleroxacina y pefloxacina, 10 h; y trovafloxacina, 12 h. Las fluoroquinolonas se distribuyen ampliamente en el organismo y su volumen de distribución es alto, en muchos casos superior al volumen total de agua del cuerpo, lo que supone que alcanza concentraciones intracelulares altas. Su concentración en tejidos prostáticos, bilis, pulmón, neutrófilos y macrófagos es superior a la sérica. La concentración en líquido cefalorraquídeo es en general inferior a la concentración sérica. La mayoría de las quinolonas se elimina por vía renal (ácido pipemídico, ofloxacina, levofloxacina), otras por vías no renales (moxifloxacina) y otras por ambas vías (norfloxacina, ciprofloxacina). Algunos de los metabolitos pueden sufrir circulación entero-hepática. En general, en presencia de insuficiencia hepática o renal graves, se debe adecuar la dosificación dependiendo de la vía de excreción de cada quinolona (cuadro 4).

**Mecanismo de resistencia.** El número de bacterias resistentes a las quinolonas ha ido aumentando, lo que se relaciona con el extenso uso. Esto puede ocurrir durante el tratamiento, especialmente en infecciones por *Pseudomonas* y *Serratia*. La resistencia de las bacterias a la acción de las quinolonas se desarrolla por la mutación del gen que codifica la síntesis de la cadena polipeptídica que forman las subunidades A de la DNA-girasa, lo que impide la unión

de la quinolona a esta enzima, en el caso específico de algunas quinolonas contra bacterias grampositivas (gemifloxacina y esparfloxacin) las mutaciones se producen en la subunidad C de la topoisomerasa IV. El grado de resistencia se relaciona con el número de mutaciones en esas subunidades. Otros mecanismos de resistencia que desarrollan algunas bacterias gramnegativas están relacionadas con la alteración de la permeabilidad bacteriana, disminuyendo la penetración intracelular del antibiótico y la actividad de transportadores activos endógenos que provocan la expulsión de los antimicrobianos desde la membrana celular al medio exterior y por lo tanto, impide la entrada de estos antibióticos a la bacteria. Estos mecanismos de resistencia pueden manifestarse solos o en combinación, si bien parece que *in vivo* el aumento en el grado de resistencia a las quinolonas, es producto de varios mecanismos que se desarrollan simultáneamente.

**Indicaciones, vía de administración y dosis.** Las quinolonas (principalmente las fluoroquinolonas) se utilizan para el tratamiento de una gran variedad de infecciones. Infecciones del tracto urinario: cistitis aguda no complicada, causada por cepas de *E. coli* con tratamiento de 3 días y dosis única; pielonefritis no complicada, su tratamiento es de 7 a 10 días. En infecciones urinarias complicadas, con frecuencia causadas por bacilos gramnegativos resistentes a otros antibióticos (*P. aeruginosa*), tratamiento de primera elección a pesar de que suele surgir resistencia. Infecciones prostáticas, ya que las fluoroquinolonas se concentran en tejido prostático y se logra una remisión de la infección con un tratamiento de 4-6 semanas (cuadro 5).

En enfermedades de transmisión sexual; el tratamiento suele ser empírico y ambulatorio. Las dosis únicas de ciprofloxacina, ofloxacina y otras fluoroquinolonas son eficaces para el tratamiento de uretritis y cervicitis gonocócica no complicada, gonorrea, las infecciones causadas por el *Haemophilus ducreyi* (chancroide) y para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria pélvica producido por gonococo o *Chlamydia*, se recomienda actualmente como tratamiento oral de elección la combinación de ofloxacina y metronidazol (cuadro 5).

Infecciones respiratorias: casi todas las quinolona (ciprofloxacina, ofloxacina, perfloxacina, fleroxacin, etc.) tiene actividad contra bacilos gramnegativos productores de neumonías y bronconeumonías; entre los más sensibles se encuentran: el *H. Influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, algunas especies de *Legionella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *E. coli* y *S. aureus*. Las nuevas quinolonas de uso parenteral, utilizadas para la neumonía adquirida, suelen presentar un sinergismo, lo cual facilita la terapia complementaria con otros antibióticos (cefalosporinas, aminoglucósidos, penicilinas, etc.). El tratamiento de fibrosis quística debe limitarse a la ciprofloxacina en mayores de 14 años y la dosis recomendada es de 750 mg, dos veces al día, durante un tiempo no mayor de 2 semanas (cuadro 5).

Infecciones gastrointestinales: Está indicado en fiebre entérica: tifoidea y paratifoidea, la *shigellosis*, la diarrea enterotoxigénica causada por *E. coli*, el cólera, la diarrea del viajero y la colitis asociada a los antibióticos por *Clostridium difficile* así como el *Campylobacter pylori* y la *Yersinia enterocolitica*. La norfloxacina, la ciprofloxacina y la ofloxacina se reco-

**Cuadro 4.** Perfil farmacocinético de las quinolonas (vía oral).

Parámetro	Enoxacilina	Ciprofloxacina	Norfloxacina	Ofloxacina	Pefloxacina
Dosis (mg)	600	500	400	400	400
t <sub>max</sub> (h)	1.9	1.25	1.5	0.7	1.0
C <sub>max</sub> (mg/mL)	3.7	2.3	1.45	5.6	5.8
T <sub>1/2</sub> (h)	6.2	3.9	3.2	7.4	11.3
ABC <sub>0-12</sub> (μ/mLh <sup>-1</sup> )	28.8	9.9	5.4	56.4	50.8
Orina (%)	61.2	30.6	27.0	80.8	15.3

**Cuadro 5.** Infecciones del tracto urinario (complicadas).

Quinolona	No.	Dosis (mg)	Duración (días)	Eficacia (%)	Comparación
Ciprofloxacina	567	200 iv; 0,2-1 g po	5-14	75-100	• Cotrimazol 45% • Mezlocilina 57% Ac. pipemídico 16% • Cotrimoxazol 50-83%
Enoxacina	42	400-800	4-14	68-88	
Norfloxacina	143	800	7-10	64-92	
Ofloxacina	185	200-800	5-10	57-100	
Pefloxacina	77	800	10	73-96	• Amoxicilina/Ac. Clavulánico 46%

mienda en diarrea por *Shigella*, por *E. coli toxigena* y por *Salmonella* (norfloxacin: dosis de 400 mg; ciprofloxacina: dosis de 750 mg, en ambos casos 2 veces al día durante 28 días).

Infecciones óseas: la ciprofloxacina, se utiliza para el tratamiento de osteomielitis crónica. En las producidas por enterobacterias se considera de primera elección, pero puede ser alternativa en las producidas por *P. aeruginosa* y *S. aureus*, porque es frecuente el desarrollo de resistencia durante el tratamiento prolongado (cuadro 5).

**Reacciones adversas.** A pesar de que las quinolonas de uso clínico son bien toleradas y seguras, los efectos adversos más frecuentes son: gastrointestinales (3-17%):

náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y colitis en raras ocasiones; en el SNC (0.9-11%): cefalea, vértigo, mareos somnolencia, confusión, insomnio, fatiga, agitación, temblores, excepcionalmente pueden presentarse reacciones psicóticas, alucinaciones y convulsiones de tipo gran mal. Normalmente estas reacciones comienzan después de pocos días de iniciado el tratamiento y desaparecen al suspender el medicamento. A nivel de piel: ocurre fotosensibilidad, eritema, prurito y urticaria, reacciones que son poco frecuentes. Estos antibióticos están contraindicados en niños, adolescentes, así como en el embarazo y la lactancia.