

Fluoroquinolonas

JESUALDO FUENTES

En este artículo se resumen aspectos históricos, químicos y farmacocinéticos de las fluoroquinolonas así como su mecanismo de acción, su espectro antibacteriano, las reacciones adversas que se pueden presentar con su administración, las precauciones y contraindicaciones y los usos terapéuticos.

ASPECTOS HISTORICOS

Las quinolonas constituyen un grupo de medicamentos antimicrobianos de introducción relativamente reciente; en efecto, la primera de ellas, la nitroxolina hizo su aparición en 1960; continuaron luego, en secuencia, el ácido nalidíxico* en 1962, el ácido oxolínico* en 1967, la rosoxacin en 1973, el ácido pipemídico* en 1974, la norfloxacin* en 1978, la enoxacin* en 1979, la ofloxacin* en 1981, la ciprofloxacina* y la pefloxacin* en 1983 (1-3). Otros compuestos del grupo, entre ellos la flumequina, la amifloxacina, la lomefloxacina y la fleroxacin, se encuentran en la actualidad en diversas fases de investigación.

Disponible comercialmente en Colombia.

QUIMICA (4,5)

Estructuralmente estos compuestos se consideran derivados del ácido quinolón-carboxílico o 4-quinolonas (Figura 1A), lo cual los hace diferentes de los demás antimicrobianos conocidos. Los más importantes, desde el punto de vista clínico, son aquellos en que se ha hecho una sustitución con flúor y un anillo piperazínico en la estructura básica (Figuras 1C a 1G), lo que ha llevado a denominarlos fluoroquinolonas; a ellos, dadas sus interesantes características cinéticas, se refiere básicamente este artículo; se excluyen de él los ácidos nalidíxico, oxolínico y pipemídico, generalmente conocidos como antisépticos urinarios.

MECANISMO DE ACCION (2,6-8)

No está completamente dilucidado el mecanismo íntimo de acción antibacteriana de las quinolonas; sin embargo, los ensayos experimentales han revelado una actividad inhibitoria de las girasas o topoisome-

DR. JESUALDO FUENTES, Profesor Titular, Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

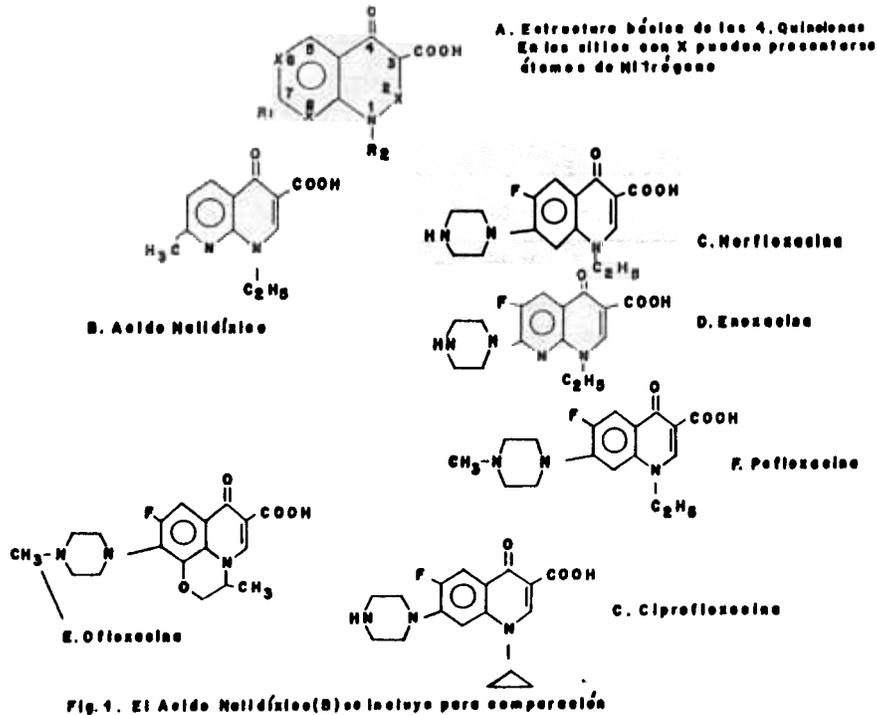


FIGURA N° 1
Estructura química de algunas quinolonas

rasas bacterianas; por ello, corrientemente se las conoce con el nombre de *inhibidoras de la girasa*, que alude a su forma de acción. La función de las girasas en la bacteria es reparar las "rupturas" en el ADN bacteriano y plegarlo de manera que "quepa" dentro de la célula; su inhibición implica la destrucción de la célula bacteriana; se trata, pues, de drogas bactericidas.

ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA Y ESPECTRO

La adición del flúor y la piperazina a la estructura básica de las quinolonas aumentó notablemente su actividad y espectro; éste incluye bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* y de los géneros *Legionella*, *Mycobacterium* y *Brucella*; también algunos cocos gram positivos como *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*. En la Tabla N° 1 se resume la actividad *in vitro* de cinco fluoroquinolonas frente a 660 cepas bacterianas, según los resultados obtenidos por Phillips y King (9); estos datos presentan algunas diferencias con los de otros estudios (8,10-13).

Las bacterias anaerobias no son sensibles a las fluoroquinolonas (9,10,12); en cuanto a actividad contra la *Chlamydia trachomatis* sólo la tienen la ciprofloxacina y la ofloxacina (9,11,14).

RESISTENCIA (2,11,14-17)

La resistencia era frecuente y marcada con el ácido nalidíxico pero lo es menos con las fluoroquinolonas (del orden aproximado de 10^{-8} [10^{-7} - 10^{-10}]); entre ellas hay, en general, resistencia cruzada (15); en el laboratorio puede obtenerse resistencia alta mediante la exposición seriada a concentraciones subinhibidoras de estas drogas. La resistencia está determinada por mutaciones cromosómicas cuyo efecto puede consistir en una modificación estructural de la girasa, que la hace menos susceptible a la acción de las fluoroquinolonas, o en una alteración de la permeabilidad de la membrana que conduce a disminución de la concentración intracelular de la droga. La resistencia se observa más a menudo con gérmenes como *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.* y estafilococos; también en situaciones como

TABLA N° 1

ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA *IN VITRO* DE CINCO QUINOLONAS
FRENTE A 660 CEPAS BACTERIANAS*

Especie	MIC ₅₀ /MIC ₉₀ DE LA QUINOLONA RESPECTIVA en µg/ml				
	Ciprofloxacina	Ofloxacina	Enoxacina	Norfloxacina	Pefloxacina
<i>Escherichia coli</i>	0.016/0.25	0.06/1	0.12/2	0.12/1	0.12/2
<i>Citrobacter koseri</i>	0.008/0.008	0.06/0.06	0.06/0.12	0.03/0.06	0.06/0.12
<i>Citrobacter freundii</i>	0.008/0.03	0.06/0.12	0.06/0.25	0.06/0.12	0.12/0.25
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0.016/0.03	0.06/0.12	0.12/0.25	0.06/0.12	0.12/0.25
<i>Enterobacter cloacae</i>	0.016/0.12	0.06/1	0.12/1	0.06/1	0.12/2
<i>Klebsiella spp</i>	0.03/0.25	0.12/1	0.25/2	0.12/1	0.25/2
<i>Serratia spp</i>	0.06/0.12	0.25/0.5	0.25/0.5	0.12/0.5	0.5/1
<i>Proteus mirabilis</i>	0.03/0.12	0.12/0.25	0.25/0.5	0.12/0.25	0.25/1
<i>Proteus vulgaris</i>	0.03/0.03	0.06/0.06	0.12/0.25	0.06/0.06	0.12/0.25
<i>Morganella morganii</i>	0.016/0.03	0.06/0.12	0.12/0.25	0.03/0.06	0.12/0.25
<i>Providencia rettgeri</i>	0.03/0.06	0.12/0.5	0.12/0.5	0.06/0.25	0.25/0.5
<i>Providencia stuartii</i>	0.12/2	0.5/2	0.5/2	0.25/4	0.5/4
<i>Acinetobacter</i>	0.06/0.5	0.12/0.25	0.5/2	1/8	0.25/1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.12/0.5	0.5/4	0.5/2	0.5/2	1/8
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.016/0.016	0.03/0.03	0.12/0.12	0.06/0.06	0.03/0.06
<i>Branhamella catarrhalis</i>	0.016/0.03	0.06/0.12	0.12/0.25	0.25/0.25	0.12/0.25
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.002/0.004	0.004/0.016	0.03/0.06	0.016/0.06	0.016/0.06
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.5/1	0.25/0.5	1/2	1/2	0.5/0.5
Estafilococos coagulasa negativa	0.25/0.5	0.25/0.5	0.5/1	1/1	0.5/0.5
Enterococos	1/2	2/4	8/8	4/8	4/8
Estreptococos (grupos A, C, G)	0.5/1	2/2	8/16	4/4	8/16
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0.5/1	2/2	16/16	4/8	16/32
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1/2	2/2	8/16	8/16	8/8

*Según Phillips y King (9)

fibrosis quística, infecciones de heridas (especialmente crónicas), presencia de cuerpos extraños (sondas, tubos endotraqueales y prótesis); en estas circunstancias la resistencia puede explicarse porque en los sitios afectados se alcanzan concentraciones bajas; en los casos de infecciones urinarias no complicadas o gastrointestinales la frecuencia de resistencia es baja.

Phillips y King (9) probaron 230 cepas de enterobacterias (*Providencia stuartii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Serratia spp.* y *Proteus mirabilis*) frente a ciprofloxacina, ofloxacina, enoxacina, norfloxacina y pefloxacina; encontraron 4

resistentes a ofloxacina, 7 a enoxacina, 11 a norfloxacina, 15 a pefloxacina y ninguna a ciprofloxacina.

FARMACOCINETICA: (1,8,11,18)

En la Tabla N° 2 se resumen las principales características cinéticas de las distintas fluoroquinolonas. Todas ellas se absorben del tracto gastrointestinal, con leves variaciones de una a otra en la biodisponibilidad; a este respecto, no existen diferencias de importancia en las distintas enfermedades ni según la edad. Se distribuyen ampliamente en los diversos líquidos y tejidos incluido el espacio intracelular con

TABLA Nº 2

PARAMETROS FARMACOCINETICOS DE ALGUNAS QUINOLONAS

PARAMETRO	Norfloxacina	Ciprofloxacina	Ofloxacina	Pefloxacina	Enoxacina
Dosis (mg)	400	500-750	400	400	600
Biodisponibilidad %*	78	83	85-95	83	79
Concentración máxima en sangre (µg/ml)	1.5	2.5-4	4-6	4	3.4
Vida media (horas)	3-4	3-4	6-10	8-10	4-6
Vida media [(horas) Cl _{Cr} ** 10 ml]	8	10	30	mínima	?
Concentración líquidos tisulares (µg/ml)	1	1.5	5	4.5-7.5	3
Recuperación urinaria (%)	25	30	90	11	60
Pico de concentración urinaria (µg/ml)	700	600	2000	?	?
% que se metaboliza	20	20	3	***	20
Unión a proteínas plasmáticas (%)	15	30	30	25	?
Excreción renal (%)	20-50	30-40	80-95	50	60
Excreción biliar (%)	30	15-20	3	principalmente	?

* % del medicamento que alcanza la circulación sistémica en forma activa

** Depuración de creatinina

*** Extensamente a norfloxacina

un Volumen de distribución total* de 90 a 170 litros.

El metabolismo es hepático y la excreción renal. La pefloxacina es la que más se metaboliza (19). Las variaciones de la excreción de las diferentes fluoroquinolonas en casos de insuficiencia renal dependen de la severidad de la misma; la excreción guarda relación con la depuración de creatinina y con los procesos de diálisis a que esté sometido el paciente (11,20); para este propósito es más eficiente la hemodiálisis que la diálisis peritoneal.

La pefloxacina tiene la mejor penetración al LCR (4 µg/ml), seguida por la ofloxacina (2 µg/ml) y luego la ciprofloxacina (0.5 µg/ml.)

REACCIONES ADVERSAS (2,8,11,14,21-23)

No son muy frecuentes los efectos adversos de la administración de las fluoroquinolonas (4-10% según diferentes estadísticas); los más relevantes se presentan en el tubo digestivo (náuseas, vómito, diarrea,

sensación de dolor abdominal y, muy raramente, colitis pseudomembranosa) (21); en la piel (fotosensibilidad y reacciones de hipersensibilidad de tipo urticariforme con exantema y prurito); en el sistema nervioso (mareos, insomnio, sedación, cefalea, agitación, confusión, depresión y, más raramente, alucinaciones y convulsiones); en los ojos (fotofobia y, a dosis altas y por tiempo prolongado, cataratas con algunos de estos compuestos). Las reacciones adversas de tipo articular y hematológico son infrecuentes.

En animales de experimentación (especialmente en perros) se ha descrito erosión del cartílago articular cuando se utilizan las fluoroquinolonas a dosis altas y por tiempo prolongado; el significado de este hallazgo para el ser humano no está claro, pero él es la razón para utilizarlas con precaución o contraindicarlas totalmente en niños y durante todo el período de la gestación.

Hasta ahora no se ha demostrado que los pacientes geriátricos sufran con mayor frecuencia de las

Volumen de distribución total: es un volumen hipotético de líquido corporal en el cual se disuelve la droga totalmente, en concentraciones similares a la sanguínea; no se trata de un volumen real sino aparente.

TABLA Nº 3

PORCENTAJE DE REACCIONES ADVERSAS CON LA ADMINISTRACION DE QUINOLONAS

SITIO COMPROMETIDO	Norfloxacina	Ciprofloxacina	Ofloxacina	Pefloxacina	Enoxacina
TUBO DIGESTIVO	2-7	2.9	2.7	4.2	25-50
PIEL	*	0.5	0.4	2.4	*
SISTEMA NERVIOSO	0.8-5	0.8	0.7	1.1	
HIPERSENSIBILIDAD	0.4-2	*	0.4		

* Desconocido

** Las más frecuentes

reacciones adversas mencionadas. La Tabla Nº 3 resume la frecuencia de tales reacciones frente a 5 diferentes quinolonas.

PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES (24)

Las fluoroquinolonas están contraindicadas durante el embarazo y en menores de 15 años. Dado que su excreción es fundamentalmente por el riñón hay que hacer ajustes de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. Por otra parte, debido a que se metabolizan principalmente en el hígado, se deben usar con precaución en casos de insuficiencia hepática. Es muy importante administrarlas cuidadosamente y con vigilancia adecuada a los pacientes con alteraciones psiquiátricas o neurológicas centrales (depresión, convulsiones), porque ocasionalmente se pueden exacerbar las crisis (ver interacciones).

INTERACCIONES (11,24,25)

Los antiácidos de uso corriente (a base de aluminio y magnesio) pueden disminuir la absorción de las quinolonas. La enoxacina y la ciprofloxacina pueden incrementar las posibilidades de toxicidad de la teofilina porque aumentan sus niveles plasmáticos; esta interacción se ha descrito también con la pefloxacina y la norfloxacina pero no con la ofloxacina.

El probenecid puede aumentar las concentraciones plasmáticas de las fluoroquinolonas con excepción de la pefloxacina.

Con menor frecuencia se han descrito interacciones con cimetidina y anticoagulantes orales, por lo que se recomiendan precaución y monitoreo cuando se administran concomitantemente con estos medicamentos.

Parece existir un leve sinergismo con otros antimicrobianos como los aminoglucósidos frente a algunas cepas de *Pseudomonas* y de enterobacterias, así como con fosfomicina y rifampicina frente a estafilococos.

En el manejo de las infecciones urinarias hay que recordar que un pH bajo o la presencia de concentraciones altas de magnesio en la orina pueden disminuir la actividad de las fluoroquinolonas, a diferencia de lo que se observaba con el ácido nalidíxico.

USOS TERAPEUTICOS (2,8,11,13,14,24)

En la actualidad los *inhibidores de la girasa* o fluoroquinolonas no son de elección en ninguna entidad pero pueden ser alternativas muy útiles para el tratamiento de infecciones localizadas en diferentes órganos o sistemas; entre ellas se incluyen las producidas por enterobacterias resistentes a otros antimicrobianos como los beta-lactámicos, los aminoglucósidos y el cotrimoxazol.

Todas las fluoroquinolonas son efectivas en el tratamiento de la prostatitis, la pielonefritis y la cistitis; no así en el de la epididimitis. Por la posibilidad de que se desarrolle resistencia no es recomendable utilizarlas para terapias crónicas ni como profilácticas de la infección en procesos obstructivos o en pacientes con sonda vesical a permanencia.

Por lo que respecta a las enfermedades de transmisión sexual las fluoroquinolonas pueden ser de utilidad en el manejo de la gonorrea, incluso a dosis única o en dos dosis y aún contra cepas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a penicilina. En el caso de infecciones por *Chlamydia trachomatis* sólo son de alguna utilidad la ciprofloxacina y la ofloxacina. Se las ha utilizado con éxito en el manejo del chancro blando; no hay estudios concluyentes acerca de su eficacia en infecciones por *Mycoplasma* y *Ureplasma*.

Todas las fluoroquinolonas son muy efectivas para combatir las bacterias frecuentemente incriminadas en la etiología de la enfermedad diarreica.

En cuanto a las infecciones del aparato respiratorio las fluoroquinolonas pueden ser de utilidad en el tratamiento de las bronquitis y sinusitis producidas por *Haemophilus*, *Branhamella* y *Legionella*; en contraste, no son efectivas cuando se trata de infecciones por estreptococos o por bacterias anaerobias como *Fusobacterium* o *Bacteroides*. Tampoco lo son para el tratamiento de la faringitis, la otitis media o las neumonías ambulatorias o secundarias a broncoaspiración.

Estas drogas podrían ser de alguna utilidad, asociadas a un aminoglucósido, para el manejo de la otitis externa necrotizante que generalmente se debe a *Pseudomonas aeruginosa*.

La ciprofloxacina ha sido de utilidad en el tratamiento de las infecciones que complican la fibrosis quística pulmonar, pero debe usársela por períodos cortos, alternándola con otros antimicrobianos o asociándola a aquéllos con los que sinergice para evitar la aparición de resistencia.

Las quinolonas, especialmente la ciprofloxacina y la ofloxacina, se pueden considerar como alternativas terapéuticas en las infecciones de la piel y en algunos casos de úlcera de decúbito, aún cuando el germen sea un estafilococo resistente a meticilina o una *Pseudomonas*.

Las quinolonas pueden ser de utilidad en el manejo de la osteomielitis secundaria (postraumática o posquirúrgica) debida a gérmenes sensibles, pero no en el de las formas primarias (hematógenas) que son las más comunes en los niños.

A pesar de que existen informes sobre la penetración de las nuevas quinolonas al sistema nervioso central (ver farmacocinética), en el que alcanzan concentraciones suficientes para inhibir microorga-

nismos de los géneros *Enterobacter* y *Serratia*, ellas deben considerarse como alternativas sólo en los casos en que los betalactámicos, que son las drogas de elección, hayan fracasado. La experiencia más amplia ha sido con pefloxacina seguida por ciprofloxacina y ofloxacina.

En conclusión, se puede afirmar que las nuevas quinolonas se perfilan como un grupo interesante de antimicrobianos de administración oral; se utilizan como alternativas en el tratamiento de infecciones por bacterias gram negativas y por estafilococos, que no hayan respondido a los medicamentos de primera elección. Se requiere más evaluación sobre su uso a largo plazo o en pacientes con aditamentos terapéuticos (sondas, tubos, prótesis, etc.) y sobre su relación con la aparición de resistencia.

SUMMARY FLUOROQUINOLONES

This article deals with historic, chemical and pharmacocynetic aspects of fluoroquinolones. Their antibacterial spectrum, the adverse reactions to their administration, the precautions and contraindications of their use and their main therapeutic uses are also included.

BIBLIOGRAFIA

1. Antiinfecciosos. En: Manual de Normas Farmacológicas. 3a ed. Bogotá: Ministerio de Salud, 1986: 5-12.
2. BERGAN T. Quinolones. En: PETERSON PK, VERHOEF J. eds. *Antimicrobial Agents Annual* 1. Amsterdam: Elsevier, 1986: 164-178.
3. SHAH PM. Inhibidores de la girasa - un nuevo grupo de agentes antimicrobianos. *Quinolones Bull* 1989; 1: 1-2.
4. NEU HC. Chemical evolution of the fluoroquinolone antimicrobial agents. *Amer J Med* 1987; 87 (suppl 6C): 2S-9S.
5. CRUMPLIN GC. Aspects of chemistry in the development of the 4 - quinolone antibacterial agents. *Rev Infect Dis* 1988; 10 (suppl 1): S2-S9.
6. STILLE W. Mecanismo de acción de las quinolonas. *Quinolones Bull* 1989; 1: 2-3.
7. HOOPER DC, WOLFSON JS. Mode of action of the quinolone antimicrobial agents. *Rev Infect Dis* 1988; 10 (suppl 1): S14-S21.
8. SIMON C, STILLE W, PEREA E. Manual de terapéutica antimicrobiana. Barcelona: Salvat, 1987: 260-277.
9. PHILLIPS I, KING A. Comparative activity of the 4-quinolones. *Rev Infect Dis* 1988; 10(suppl 1): S70-S76.

10. KNOTHE H. Actividad *in vitro* de los inhibidores de la girasa. *Quinolones Bull* 1989; 1: 4-6.
11. NEW HC. Quinolones: a new class of antimicrobial agents with wide potential uses. *Med Clin North Am* 1988; 72: 623-636.
12. MITSUHASHI S. Comparative antibacterial activity of new quinolone-carboxylic acid derivatives. *Rev Infect Dis* 1988; 10 (suppl 1): S27-S31.
13. CALDERON E, SOLORZANO F, ARREDONDO J, et al. Futuro de las quinolonas en la práctica clínica. *Mundo Médico* 1989; (suppl agosto): 9-28.
14. NEW HC. Clinical use of the quinolones. *Lancet* 1987; 2: 1319-1322.
15. NEW HC. Bacterial resistance to fluoroquinolones. *Rev Infect Dis* 1988; 10 (suppl 1): S57-S63.
16. FISHER LM, LAWRENCE JM, JOSTY IC, et al. Ciprofloxacin and fluoroquinolones: new concepts in the mechanism of action and resistance. *Amer J Med* 1989; 87 (5A): 2S-8S.
17. HOOPER DC, WOLFSON JS. Bacterial resistance to the quinolone antimicrobial agents. *Amer J Med* 1989; 87 (suppl 6C): 17S-23S.
18. BERGAN T. Farmacocinética de las quinolonas. *Quinolones Bull* 1989; 1: 6-7.
19. OUTMAN WR, NIGHTINGALE CH. Metabolism and the fluoroquinolones. *Amer J Med* 1989; 87 (suppl 6C): 37S-42S.
20. FILLASTRE JP. Quinolones and renal failure. *Quinolones Bull* 1987; 4: 1-7.
21. HOOPER DC, WOLFSON JS. The fluoroquinolones: pharmacology, clinical uses, and toxicity in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 716-721.
22. HALKIN H. Adverse effects of the fluoroquinolones. *Rev Infect Dis* 1988; 10 (suppl 1): S258-S261.
23. EDLUND C, HORD E. Influence of quinolones in human microflora. *Quinolones Bull* 1988; 4: 15-20.
24. MC EVOY GK. Ed. AHFS Drug information. *Am Soc Hosp Pharm* 1990; 403-421.
25. LODE H. Drug interactions with quinolones. *Rev Infect Dis* 1988; 10 (suppl 1): S132-S136.

Nota añadida durante la prueba

Mientras este manuscrito se encontraba en prueba apareció otra referencia sobre reacciones adversas a la norfloxacin (Adverse Drug Reactions Advisory Committee. Norfloxacin and convulsions. *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin*. Mayo, 1990.

Los autores recopilaron 72 reportes de reacciones adversas a esta droga, ocurridos en un período de 2.5 años; con mayor frecuencia se trató de reacciones neuropsiquiátricas (23 casos; 32.0%); de éstos 7 fueron convulsiones, 5 cefalea, 3 alucinaciones auditivas o visuales; hubo, además, casos aislados de pensamientos homicidas, sueños terroríficos, reacción maníaca, delusiones, desinhibición, reacción paranoide y agresividad. En 4 de los pacientes con convulsiones existían antecedentes de predisposición a las mismas.

Además de las reacciones anotadas se hallaron las siguientes: en piel (20 casos); gastrointestinales (11); de hipersensibilidad (9) y miscelánea (9).

Entre los casos de hipersensibilidad hubo reacciones anafilactoides (3 casos); angioedema (2); edema facial (2); edema de la lengua (1) y disnea (1).

Con esta información se pretende llamar la atención hacia la importancia de un programa de reporte de reacciones adversas que se busca instaurar en nuestro medio para conocer su frecuencia en el mismo; mediante un Centro de Información Farmacológica se podrían suministrar al cuerpo médico y a la comunidad datos sobre estas reacciones, no sólo foráneos sino también propios.