

ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS Y QUINOLONAS

E. Martín Auriolos, J.A. González Correa, M.M. Arrebola Ramírez y A. Guerrero Loriguillo

OBJETIVOS

- Identificar el grupo de antibióticos macrólidos y quinolonas más utilizados.
- Conocer las características farmacocinéticas, reacciones adversas e interacciones de los antibióticos pertenecientes a estos grupos y que son utilizados con mayor frecuencia.
- Conocer el espectro antibacteriano de macrólidos y quinolonas como base para entender la utilización de estos antibacterianos en las distintas enfermedades infecciosas.

ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS

Introducción

Con el descubrimiento de la eritromicina por parte de McGuire y su grupo, se abren las puertas en el año 1952 a una nueva familia de antibióticos: los macrólidos. Con el paso del tiempo se han confirmado como unos fármacos seguros y eficaces, y en los últimos años se ha experimentado un incremento en su utilización. Son antibióticos primariamente bacteriostáticos, de carácter básico, de medio espectro, que actúan a nivel ribosómico impidiendo la síntesis de proteínas bacterianas. Tienen una buena distribución tisular y humoral, concentrándose algunos de ellos extraordinariamente en tejidos y fluidos, pero atraviesan mal la barrera hematoencefálica.

El número de macrólidos ha ido creciendo con el objetivo de: *a)* mejorar la actividad antibacteriana de la eritromicina; *b)* mejorar la absorción oral al obtener productos más estables en medio ácido; *c)* prolongar la semivida de eliminación y, por lo tanto, aumentar el intervalo entre dosis; *d)* disminuir los efectos adversos, especialmente de tipo gastrointestinal, y *e)* reducir el número y la importancia de las interacciones farmacológicas.

En líneas generales, los macrólidos están indicados en infecciones respiratorias, otorrinolaringológicas, cutáneas y de tejidos blandos, genitales, bucodentales y hepato-biliares, ocasionadas por microorganismos sensibles, sobre todo en pacientes alérgicos a la penicilina (uso alternativo), o en infecciones acompañadas de insuficiencia renal, donde estarían contraindicados otros antibióticos potencialmente nefrotóxicos.

Clasificación

Esta familia de antibióticos está formada por compuestos con un anillo de 14, 15 o 16 átomos de carbono al que se unen, mediante enlaces glucosídicos, uno o varios azúcares neutros o básicos. Las diferencias en el ani-

lo macrocíclico permite su clasificación en: a) macrólidos de 14 anillos: eritromicina, roxitromicina, fluritromicina, diritromicina, claritromicina; b) macrólidos de 15 anillos: azitromicina, y c) macrólidos de 16 anillos: josamicina, espiramicina, midecamicina, rokitamicina.

Los macrólidos de 14 átomos de carbono, son más estables en medio ácido y tienen mejor biodisponibilidad oral. La azitromicina es el único macrólido de 15 átomos de carbono. Un nitrógeno insertado en su anillo lactónico amplía su efectividad frente a bacterias gramnegativas. Como consecuencia de la aplicación del grupo hidroxilo en C-3, los macrólidos de 16 átomos de carbono alcanzan los más elevados porcentajes de estabilidad en medio ácido.

Mecanismo de acción

Los macrólidos actúan inhibiendo la síntesis de proteína dependiente del ARN de la bacteria (L22 y L33), uniéndose a subunidades ribosomiales 50S de microorganismos sensibles, bloqueando las reacciones de transpeptidación y/o translocación del ARN de transferencia del proceso de formación de la cadena polipeptídica.

Presentan una actividad bacteriostática o bactericida según el microorganismo, la fase de crecimiento y concentración alcanzada por el fármaco en el tejido diana. Hay que tener en cuenta que los macrólidos se caracterizan por requerir 2-4 veces la concentración mínima inhibitoria (CMI) para conseguir la concentración mínima bactericida (CMB), y que esta concentración debe mantenerse durante el tiempo suficiente, puesto que el efecto bactericida depende del tiempo. A concentraciones subinhibitorias se mantiene efecto antibacteriano (efecto postantibiótico) durante un período que varía entre los diferentes macrólidos.

Acciones farmacológicas

Los macrólidos poseen, en general, una potente actividad antibacteriana sobre la mayor parte de cocos grampositivos, muchas bacterias anaerobias, fundamentalmente las que constituyen la flora de la boca, y algunos bacilos

grampositivos. Los bacilos gramnegativos son intrínsecamente resistentes a los macrólidos debido a la impermeabilidad de su membrana.

La gran sensibilidad de los estreptococos (*Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* y *S. agalactiae*) a este grupo de antibióticos justifica su utilización como fármaco de primera elección en infecciones por estas bacterias en pacientes alérgicos a los betalactámicos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los neumococos resistentes a penicilina, tanto los moderadamente resistentes como los que presentan un alto grado de resistencia, son habitualmente resistentes a eritromicina y a los restantes macrólidos, salvo la claritromicina, que puede conservar actividad sobre las cepas moderadamente resistentes. Ningún macrólido es activo sobre estafilococos resistentes a metilicina ni sobre enterococos. En España, más del 30% de neumococos y alrededor del 25% de *S. pyogenes* son resistentes a eritromicina. La anterior afirmación podía hacerse extensiva al resto de los macrólidos, excepto en relación con *S. pyogenes*, que tiene una resistencia bastante inferior con respecto a los macrólidos de 16 átomos de carbono.

Son también activos frente a bacilos grampositivos (*Clostridium perfringens*, *Propionibacterium acne*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, *Listeria* spp.). En general presentan actividad frente a algunas bacterias gramnegativas, como *Neisseria* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejunii*, *Haemophilus ducreyi*, *Gardnerella vaginalis*. Son activos también frente a bacterias de crecimiento intracelular, como *Chlamydia* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Legionella* spp., *Borrelia burgdorferi*, *Coxiella burnetii*. Frente a anaerobios su actividad es variable (*Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp.).

En la tabla 48-1 se recoge la actividad antimicrobiana *in vitro* de los macrólidos frente a eritromicina.

Actividad frente a otros patógenos menos habituales

Los macrólidos no son agentes con actividad antimicrobiana, pero la claritromicina y la azitromicina ejer-

TABLA 48-1. Actividad antimicrobiana *in vitro* de los nuevos macrólidos con respecto a eritromicina

Fármaco	t (h)	<i>Staphylococcus</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp.	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i>	<i>C. jejunii</i>	<i>L. pneumophila</i>	<i>Chlamydia</i> spp.	<i>T. gondii</i>	<i>Mycobacterium</i> spp.
Eritromicina	1, 4	+	+	+	+	+	No	-
Roxitromicina	13	+	=	↓	=	=	+	+
Midecamicina	1,18	=	↓	↓	↑	-	-	-
Claritromicina	4,7	↑	=↑	=	↑	-	↑	↑
Azitromicina	12-14	↓	↑↑	↑↑	↑	↑	↑	+
Diritromicina	20-50	↓	=	↑↑	-	-	-	-

C: *Campylobacter*; H: *Haemophilus*; L: *Legionella*; T: *Toxoplasma*.

cen efectos sinérgicos asociados a fármacos como isoniazida, rifampicina y etambutol, en las infecciones originadas por *Mycobacterium avium complex*. Ampliando el espectro a otras micobacterias por parte de la claritromicina (*M. chelonae*, *M. kansasii*, *M. leprae*).

Roxitromicina, claritromicina y azitromicina inhiben el crecimiento intracelular de *Toxoplasma gondii*. También muestran sensibilidad frente a *Cryptosporidium* spp. y *Plasmodium* spp., y la azitromicina amplía su espectro de actividad frente a gramnegativos (*Vibrio cholerae*, *Haemophilus influenzae*, *Brucella* spp., *Pasteurella* spp., *Eikenella* spp.) y algunas enterobacterias (*Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Yersinia* spp., *Shigella* spp.). En general, la eficacia de la azitromicina es superior al resto de los macrólidos en las infecciones por bacterias de crecimiento intracelular.

Una gran cantidad de estudios ha contribuido a colocar a claritromicina como uno de los antibióticos más utilizados para la erradicación de *Helicobacter pylori*.

Mecanismo de resistencia

La resistencia a macrólidos puede producirse por una baja permeabilidad (causante de la resistencia intrínseca de enterobacterias), aparición de cambios estructurales del lugar de unión del macrólido al ribosoma, existencia de bombas de expulsión activa y presencia de enzimas inactivantes.

Probablemente, los cambios estructurales del lugar de unión del macrólido al ribosoma constituyan el mecanismo de resistencia más importante. Este último mecanismo implica una metilación, llevada a cabo por una metilasa codificada por el gen estructural *erm*, de un residuo de adenina del ARN ribosómico 23S que induce cambio conformacional del ribosoma, lo que provoca una reducción en la afinidad del antibiótico por la subunidad 50S. Surge así un fenotipo de resistencia conocido como MLS_B, que implica resistencia cruzada a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas. La expresión de este fenotipo puede ser constitutiva o inducible. Cuando la expresión es constitutiva, las cepas son resistentes a todos los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del tipo B (fenotipo MLS_B). Cuando la expresión es inducible, las cepas son resistentes a los macrólidos de 14 átomos (eritromicina, roxitromicina y con frecuencia a oleandomicina) y a los de 15, ya que actúan como inductores. Los macrólidos de 16 átomos (espiramicina, josamicina, midecamicina), la clindamicina y las estreptograminas, no inductoras, mantienen su actividad siempre que la producción no sea inducida por algún otro factor, como podría ser el empleo conjunto de macrólidos de 14 y 15 átomos. La inducción se ha relacionado con la presencia de cladinosa en los macrólidos de 14 y 15 átomos. Los macrólidos de 16 átomos de carbono no contienen este azúcar, lo que explicaría que no actúen como inductores.

Algunas cepas de neumococo y *S. pyogenes* presentan una proteína de membrana (Mef) que expulsa a macrólidos de 14 y 15 átomos, pero no a los de 16 (fenotipo de resistencia M). Por otro lado, cepas de *Staphylococcus*

aureus presentan una bomba de expulsión activa Msr(A) sobre los macrólidos.

Por último, en enterobacterias se han detectado enzimas que hidrolizan el anillo lactona de los macrólidos.

Los fenotipos MLS_B y M son transferibles por trasposones.

Farmacocinética

La biodisponibilidad oral es moderada; no obstante, la administración en forma de ésteres la mejora, y permite la administración oral. La roxitromicina es el macrólido que presenta mayor biodisponibilidad, ya que se absorbe en su totalidad y no presenta efecto de primer paso.

Los macrólidos se distribuyen ampliamente en los tejidos y se fijan entre un 60 y un 90% a las proteínas plasmáticas, fundamentalmente a la alfa-2-globulina. En general, penetran muy bien en leucocitos polimorfos nucleares, macrófagos y linfocitos. La entrada de los macrólidos en el interior de las células se produce por difusión pasiva, haciéndolo más velozmente su forma no ionizada, para la cual la membrana celular es permeable. Son liposolubles y escasamente ionizados, lo que condiciona su amplia distribución (tisular y en líquidos biológicos). La concentración alcanzada en el interior de las células puede llegar a sobrepasar a la plasmática de 10 a 100 veces. En este sentido, hay que destacar que la concentración tisular de azitromicina es elevada y persistente (incluso hasta 7 días). No atraviesan la barrera hematoencefálica (la concentración en el líquido cefalorraquídeo es inferior al 10% de la sérica), en condiciones normales las concentraciones alcanzadas en líquido sinovial son escasas, y en general pasan a la saliva, secreciones bronquiales, leche materna y atraviesan la barrera placentaria.

Son metabolizados por enzimas del sistema microsomal hepático P-450 (CYP3A4). Algunos macrólidos pueden inhibir la actividad enzimática CYP3A4, lo que se traduce en el incremento de los niveles plasmáticos de aquellos fármacos que son sustratos de esta enzima (tablas 48-2 y 48-3).

No es necesario ajustar la dosis de los macrólidos en pacientes con alteración leve de la función renal. La extracción de macrólidos mediante diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal) es escasa.

Efectos adversos

En líneas generales, los macrólidos son fármacos bien tolerados por el paciente. Los efectos adversos asociados con más frecuencia al uso de eritromicina son: *alteraciones gastrointestinales* (dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o diarrea), tanto tras la administración oral como parenteral, y parecen debidas a un efecto estimulante del fármaco sobre la motilidad gastrointestinal (efecto procinético); se ha descrito prácticamente con todos los macrólidos, pero parece mayor con los derivados que poseen anillo de 14 átomos. Rara vez se ha notificado *colitis pseudomembranosa*.

TABLA 48-2. Características farmacocinéticas de los macrólidos

Antibiótico	C _{máx}	t _{máx}	t _{1/2} (h)	PP (%)	ER	Dosis (mg)
Anillo 14 átomos						
Eritromicina	4,2	2-4	1,9-2,1	65-90	7,5	500 v.o.
— Estolato	9,9	—	—	—	—	500 v.o.
— Lactobionato	0,8	—	1	—	—	500 v.o.
Oleandomicina	6,6-7,9	2,4	13	73-96	50	150 v.o.
Roxitromicina	0,7-1,9	1-2	3-4	42-70	12-14	500 v.o.
Claritromicina	0,6-0,8	2	4-7	—	36	—
17-hidroxi-claritromicina	0,48	4-4,5	30-44	19	1,2-2,9	500 v.o.
Diritromicina	4,2	2-4	1,9-2,1	65-90	7,5	500 v.o.
Anillo de 15 átomos						
Azitromicina	0,62	2,5	40	40	6-15	500 v.o.
Anillo de 16 átomos						
Espiramicina	7-8	—	2	30	< 10	2-3 (g/día)
Josamicina	0,6-2,5	1	1,5-2	15	< 20	500 v.o.
Dietilmidecamicina	1,8	1	2	—	< 10	1.000 v.o.

C_{máx}: concentración máxima (mg/l); ER: eliminación renal; PP: proteínas plasmáticas; t_{máx}: tiempo en alcanzar la concentración máxima (h); t_{1/2}: semivida de eliminación.

TABLA 48-3. Capacidad interactuante de los diferentes grupos de macrólidos

Elevada (grupo 1)	Baja (grupo 2)	Sin capacidad interactuante (grupo 3)
Eritromicina	Fluritromicina	Diritromicina
Oleandomicina	Claritromicina	Azitromicina
	Roxitromicina	Rokitamicina
	Josamicina	Espiramicina
	Midecamicina	

Aunque muy poco frecuente, se han descrito casos de *pancreatitis aguda* en el tratamiento con eritromicina (tanto oral como por vía intravenosa). Aparece a las pocas horas de la administración y cede tras la supresión del fármaco. Se piensa que se debe a un espasmo en el esfínter de Oddi.

Más raramente se produce hepatotoxicidad y reacciones alérgicas (erupción cutánea, fiebre y eosinofilia). Pueden producir hepatitis colestática, con semiología típica y manifestaciones bioquímicas (incremento bilirrubina, fosfatasa alcalina y transaminasas); suele comenzar a los 10 días de tratamiento y revierte con la suspensión del fármaco en 2-3 semanas. Esta complicación, que se estima en un 9%, es más frecuente con eritromicina (estolato), josamicina y midecamicina. La claritromicina produce un ligero aumento de las transaminasas en un 5%.

La aparición de eritema cutáneo y urticaria es la complicación más frecuente de midecamicina (después de los trastornos digestivos). También se produce con roxitromicina y espiramicina; por el contrario, es raro que aparezca tras el uso de claritromicina y azitromicina.

La administración a dosis elevadas de eritromicina (4 g/día), particularmente en pacientes ancianos o con

insuficiencia renal, puede producir sordera que, a veces, va precedida de vértigo o acúfenos. Este efecto indeseable revierte tras la retirada del fármaco. Este efecto se ha notificado también con claritromicina y azitromicina a altas dosis y durante tratamientos prolongados.

TABLA 48-4. Efectos adversos de los macrólidos

Gastrointestinales
— Intolerancia (dolor abdominal, náuseas y vómitos)
— Pancreatitis
Hepatotoxicidad
Eritromicina
Josamicina
Midecamicina
Roxitromicina
Ototoxicidad
Como factor de riesgo: insuficiencia renal
Reacciones alérgicas
— Eritema cutáneo (midecamicina, roxitromicina, espiramicina)
— Fiebre
— Eosinofilia
Otros
— Infertilidad masculina
— Estenosis hipertrófica de píloro
— Agravamiento de miastenia gravis
— Insuficiencia hepática fulminante
— Mucositis
— Íleo paralítico
— Hipotermia
— Trastornos psiquiátricos
— Anemia hemolítica
— Nefritis
— Esofagitis ulcerosa
— Alargamiento del intervalo QT (eritromicina, claritromicina)

La claritromicina y eritromicina, administradas por vía intravenosa pueden producir flebitis. Por este motivo, deben profundirse a través de una vena de grueso calibre, diluidas en 250 ml de solución salina y de forma lenta, aproximadamente en 1 h.

La eritromicina, azitromicina, espiramicina y roxitromicina se consideran seguros para ser administrados durante el embarazo (Categoría B según la Food and Drug Administration norteamericana).

En líneas generales, el perfil de efectos adversos asociados a los nuevos macrólidos es similar al de la eritromicina. No obstante, son mejor tolerados a nivel gastrointestinal (tabla 48-4).

Interacciones farmacológicas

Los macrólidos pueden producir interacciones con otros fármacos por reducir su metabolismo hepático en el sistema del citocromo P-450, aumentando la concentración sérica de éstos. El mayor efecto se produce con la administración de eritromicina, ya que se administra a dosis más elevadas, si bien la capacidad potencial para producir interacciones es variable para los diferentes grupos de macrólidos (tablas 48-3 y 48-5). Los macrólidos incluidos en el grupo 1 deben ser evitados en pacientes que requieran tratamiento simultáneo con otros fármacos que sean metabolizados por enzimas del citocromo P-450. También deben asociarse con precaución, o asociarse sólo si es imprescindible, los macrólidos del

grupo 2, vigilando la posibilidad de interacción y, si es necesario, reduciendo la dosis del fármaco cuyo metabolismo puede ser inhibido. Por último, la posibilidad de interacciones es muy baja si se utilizan los macrólidos del grupo 3.

Aplicaciones terapéuticas

Las indicaciones, en líneas generales, son superponibles a todos los macrólidos, ya sean electivas o alternativas; estas últimas, principalmente, en caso de alergia a la penicilina o contraindicación al uso de tetraciclinas. Entre las indicaciones figuran el tratamiento de infecciones de vías respiratorias superiores, inferiores y área de otorrinolaringología, infecciones de piel y tejidos blandos, acné, infecciones genitales no gonocócicas, gastroenteritis (ocasionadas por *Campylobacter jejunii*), úlcera gástrica y duodenal (por *H. pylori*) (tabla 48-6).

TELITROMICINA

La telitromicina pertenece al grupo de los cetólidos, emparentados con la familia de los macrólidos. Su estructura química deriva de los macrólidos de 14 átomos donde se ha sustituido la L-cladinoso por un grupo ceto en posición C3, se ha añadido un grupo metoxi en C6 y un grupo carbamato en C11 y C12. La presencia de los grupos ceto y metoxi le confiere mayor estabilidad en medio ácido, mejora su biodisponibilidad, la actividad in-

TABLA 48-5. Interacciones farmacológicas de los macrólidos

Inhibición enzimática (CYP450)	Disminución absorción de los macrólidos
— Acenocumarol	— Alimentos (excepto claritromicina, cuya absorción aumenta)
— Alfentanilo	— Antiácidos
— Anticonceptivos orales (también puede verse disminuida su eficacia)	Disminución de las concentraciones séricas de los macrólidos
— Astemizol	— Rifampicina
— Bromocriptina	— Rifabutina
— Bloqueadores de los canales de calcio	Disminución de las concentraciones séricas de otros fármacos
— Cafeína	— Zidovudina
— Carbamacepina	Asociaciones antagónicas
— Ciclosporina	— Lincosamidas y cloranfenicol (se unen a la misma región ribosomal que los macrólidos)
— Cisaprida	— Penicilinas (ven disminuida su eficacia por el efecto bacteriostático de los macrólidos)
— Colchicina	Interacciones físico-químicas
— Derivados ergotamínicos	— Soluciones con vitaminas B o C
— Digoxina	— Cefalotina
— Disopiramida	— Cloranfenicol
— Fenitoína	— Tetraciclinas
— Inhibidores de la proteasa	— Fenitoína
— Lovastatina	— Heparina
— Metadona	— Soluciones glucosadas
— Metilprednisolona	Interacciones con técnicas analíticas
— Midazolam	— Determinación de transaminasas mediante técnicas colorimétricas
— Quinidina	
— Pimozida	
— Teofilina	
— Terfenadina	
— Triazolam	
— Valproato	
— Warfarina	

TABLA 48-6. Aplicaciones terapéuticas de los macrólidos

Primera elección	Alternativos
<ul style="list-style-type: none"> — Neumonías por bacterias atípicas — Uretritis y cervicitis no complicadas y no gonocócica (<i>Chlamydia trachomatis</i>, <i>Mycobacterium urealyticum</i> y <i>Haemophilus ducreyi</i>) — Infecciones por <i>Mycobacterium avium</i> en pacientes con el VIH — Infecciones intestinales por <i>Campylobacter jejunii</i> — Infección por <i>Helicobacter pylori</i> — Enfermedad «por arañazo de gato» 	<ul style="list-style-type: none"> — Alergia a la penicilina en infecciones por microorganismos sensibles (estafilococos, estreptococos) — Profilaxis de endocarditis infecciosa — Difteria y tratamiento de portadores — Tratamiento de portadores de <i>Neisseria meningitidis</i> — Infecciones por <i>Haemophilus influenzae</i> — Sífilis en alérgicos a penicilinas — Infecciones en pacientes con IR (donde estén contraindicados otros antibióticos nefrotóxicos) — Enfermedad de Lyme — Lepra

IR: insuficiencia renal.

tracelular e impide la inducción de resistencia MLS_B. Por otro lado, la presencia del grupo carbamato supone una mejora en la actividad antimicrobiana, debido a que interacciona con dos dominios del ribosoma bacteriano, en concreto en el dominio V y II (en este punto con una afinidad 10 veces mayor que los macrólidos).

Desde el punto de vista de su espectro de actividad, la telitromicina es eficaz frente a las bacterias frecuentemente implicadas en las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad y en patógenos intracelulares (tabla 48-7).

La telitromicina se absorbe rápidamente tras su administración oral (biodisponibilidad del 57%), presenta una fijación a proteínas plasmáticas del 70%, se metaboliza a nivel hepático (se comporta como inhibidor competitivo de CYP3A4 y CYP2D6) y la eliminación renal es inferior al 10%, aunque puede incrementarse en situaciones de insuficiencia hepática. La semivida de eliminación es de aproximadamente 9 h, aunque el intervalo de administración utilizado es de 24 h, gracias a las elevadas concentraciones alcanzadas y al efecto postantibiótico de este fármaco.

Presenta menos interacciones que los macrólidos (tabla 48-8) y su perfil de efectos adversos es similar al de los macrólidos (tabla 48-9).

En relación con su posología, se administra por vía oral a dosis de 800 mg/24 h. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada y su uso en niños no está contraindicado. En pacientes con insuficiencia renal grave es necesario disminuir la dosis a la mitad. No se dispone hasta el momento de suficientes datos para establecer la seguridad de la telitromicina durante el embarazo y la lactancia.

Las indicaciones de telitromicina deben suscribirse a infecciones del área de la otorrinolaringología, exacerbaciones de bronquitis crónica y neumonía adquirida en la comunidad y como alternativa a betalactámicos o macrólidos (en caso de patógenos intracelulares).

QUINOLONAS

Las quinolonas presentan una estructura química formada por dos anillos, con un nitrógeno en posición 1, un grupo carbonilo en posición 4 y un grupo carboxilo en la posición 3. Aunque la potencia y el espectro aumentan de manera significativa cuando llevan un átomo de flúor en la posición 6, también lo hace su toxicidad; por este motivo se ha desarrollado una nueva sustancia en la que se ha retirado el átomo de flúor de la posición 6, garenoxacino (desfluorquinolona).

TABLA 48-7. Actividad (CMI₉₀ en mg/l) frente a microorganismos sensibles de telitromicina frente a macrólidos

Germen	Telitromicina	Eritromicina	Claritromicina	Azitromicina
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,03	0,06	0,03	0,12
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,03	0,12	0,06	0,12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,12	0,5	0,25	0,12
<i>Legionella pneumophila</i>	0,06	0,5	0,25	0,5
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,001	0,01	0,01	0,001
<i>Campylobacter pneumoniae</i>	0,25	0,12	0,03	0,12

TABLA 48-8. Interacciones farmacológicas de telitromicina

Inhibición enzimática (CYP450)
— Astemizol
— Cisaprida
— Digoxina
— Ergotamina
— Inmunosupresores
— Levonogestrel
— Midazolam
— Pimozida
— Ritonavir
— Sinvastatina
— Teofilina
— Terfenadina
— Warfarina
Disminución de las concentraciones séricas de otros fármacos
— Sotalol
Aumento de las concentraciones plasmáticas de telitromicina
— Ketoconazol

TABLA 48-9. Efectos adversos de telitromicina

Efecto adverso	Frecuencia (%)
Diarrea	3-20
Náuseas	8-12
Vómitos	0,6-5
Dispepsia	2
Alteración enzimas hepáticas	0,5-11
Erupción cutánea	0,5-2
Reacción alérgica grave	0,4
Trombocitosis	5,5
Cefalea	4
Mareo	2-6
Alteración de la acomodación	0,7

Clasificación

Al igual que las cefalosporinas, se clasifican en cuatro generaciones, que guardan relación con un espectro similar entre las quinolonas pertenecientes a un mismo grupo (tabla 48-10).

Mecanismo de acción

Las quinolonas producen una inhibición directa en la síntesis de ADN bacteriano, mediante una interacción

TABLA 48-10. Clasificación de las quinolonas

Quinolona	Espectro
Primera generación — Ácido nalidíxico — Ácido pipemídico	Bacilos entéricos gramnegativos (ITU)
Segunda generación — Norfloxacinó — Enoxacinó — Ciprofloxacino — Ofloxacino	Bacilos entéricos y no entéricos gramnegativos Cocos grampositivos <i>Staphylococcus aureus</i> sensibles a meticilina <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Tercera generación — Levofloxacino	Todo lo anterior más estreptococos grampositivos*
Cuarta generación — Moxifloxacino — Garenoxacinó	Todo lo anterior más anaerobios*

*Los antibióticos van sumando las actividades que le preceden.

del fármaco con complejos formados por el ADN y una de las dos enzimas dianas de las quinolonas (pertenecientes a la familia de las topoisomerasas tipo II): ADN-girasa y la topoisomerasa IV.

La inhibición de la ADN-girasa se traduce en alteraciones del «superenrollamiento» y, en el caso de la topoisomerasa IV en la inhibición de las hebras de ADN-hijo.

Al parecer, la actividad de las quinolonas en las bacterias gramnegativas se centra en el bloqueo de la ADN-girasa, mientras que en las bacterias grampositivas acontece sobre la topoisomerasa IV, aunque existen excepciones para algunas bacterias.

Se comportan como antibióticos bactericidas dependientes de la concentración ($C_{\text{máx}}$ /CMI debe ser superior a 10) y poseen efecto postantibiótico.

Resistencia

Se conocen dos mecanismos de resistencia: a) la disminución de las concentraciones intrabacterianas del fármaco, mediado por una alteración en las porinas o la existencia de bombas de expulsión, y b) la alteración de las dianas de las quinolonas por mutación en los genes que codifican la ADN-girasa y la topoisomerasa IV.

Se ha encontrado una relación inversa entre la concentración de la quinolona y la selección de mutantes resistentes. La infradosificación de las quinolonas o el empleo de preparados de baja actividad condicionará la selección de cepas en una primera mutación, tras lo cual

TABLA 48-11. Algunos parámetros farmacocinéticos de las quinolonas

Fármaco	BO (%)	t _{1/2} (h)	PP (%)	Vd (l/kg)	ER (%)
Ácido nalidíxico	80	1,5	80-90	0,3-0,4	80
Ciprofloxacino	60-85	3-5	20-45	2-3	40-60
Enoxacino	75-80	5	40-50	1,7-2	65-70
Norfloxacino	35-45	7	15	1,7-2	30-50
Ofloxacino	85-95	12	10-30	1,3-1,8	70-90
Levofloxacino	> 95	7	40	1,4	80
Moxifloxacino	90	13	45-50	3	40

BO: biodisponibilidad oral; ER: excreción renal; PP: proteínas plasmáticas; t_{1/2}: semivida de eliminación; Vd: volumen de distribución.

estas cepas podrán desarrollar con facilidad una segunda mutación que hará extensiva la resistencia a toda la familia de quinolonas.

Las consecuencias de lo expuesto han conducido al establecimiento de un nuevo valor de actividad que determina la concentración que debe alcanzar la quinolona para evitar la aparición de una segunda mutación, denominado MPC (*mutation prevention concentration*).

Farmacocinética

Absorción. Todas las quinolonas presentan una buena y rápida absorción por vía oral, que es dificultada por los alimentos. Su excelente biodisponibilidad los convierte en antibióticos útiles para el tratamiento ambulatorio (por vía oral) y para el tratamiento secuencial

de la vía intravenosa a la oral en pacientes hospitalizados (tabla 48-11).

Distribución. Todas las quinolonas se unen a proteínas plasmáticas en un bajo porcentaje, inferior al 50% (en general en un 20-40%) y se distribuyen ampliamente por tejidos y fluidos corporales (volumen de distribución de 1-4 l/kg).

Metabolismo y eliminación. Su eliminación se produce fundamentalmente por vía renal por secreción tubular y filtración glomerular en más del 90% en forma activa, y el resto se metaboliza a nivel hepático. Este hecho hace preciso ajustar la dosis de algunos compuestos en pacientes con insuficiencia renal (tabla 48-12). La metabolización hepática se produce por oxidación (citocromo P-450) y conjugación. La metabolización por vía del citocromo puede conducir a una inhibición competitiva del metabolismo de otros fármacos.

Efectos adversos

En general, las quinolonas son bien toleradas; sin embargo, pueden producir con frecuencia efectos indeseables leves y reversibles. Entre estos efectos adversos, en su mayoría extensivos a todo el grupo, cabe destacar: alteraciones digestivas (náuseas, vómitos), alteraciones del sistema nervioso central (vértigo, cefalea) y alteraciones articulares (tabla 48-13).

Interacciones

Las principales interacciones que pueden originar las fluorquinolonas (tabla 48-14) son: aumento de las concentraciones plasmáticas de teofilina (excepto ofloxacino), prolongación del tiempo de protrombina cuando se administran junto a derivados cumarínicos, y en los pacientes tratados con cimetidina y pefloxacino hay que reajustar la dosis de la quinolona por aumento de la semivida plasmática de este último.

TABLA 48-12. Dosificación de las quinolonas. Ajuste en la insuficiencia renal

Fármaco	FR normal	Cl _{cr} 50-10 (ml/min)	Cl _{cr} < 10 (ml/min)
Ácido pipemídico	400 mg/12 h	Sin cambios	No alcanza concentración urinaria suficiente
Ácido nalidíxico	500-1.000 mg/6 h	Sin cambios	Sin cambios
Ciprofloxacino	250-750 mg/12h	1 dosis/18 h	1 dosis/24 h
Norfloxacino	400 mg/12 h	1 dosis/24 h	1 dosis/24 h
Ofloxacino	200-400 mg/12 h	1 dosis/24 h	1/2 dosis/24 h
Levofloxacino	500 mg/12-24 h (v.o./i.v.)	1/2 dosis/24-48 h	1/2 dosis/48 h
Moxifloxacino	400 mg/24 h	Sin cambios	Sin cambios

Cl_{cr}: aclaramiento de creatinina; FR: función renal; i.v.: vía intravenosa; v.o.: vía oral.

TABLA 48-13. Efectos adversos de las quinolonas

Digestivo (5%): náuseas, vómitos, diarreas

Neurológicos (5%): cefaleas, mareos, convulsiones, movimientos anormales. Son *dependientes* de la dosis y desaparecen al suspender el tratamiento

Hepáticos (1%): elevación de transaminasas Alteraciones en el cartílago de crecimiento (1%)

Hipersensibilidad con prurito, urticaria, fotosensibilidad, eosinofilia y fiebre (1%)

Cardiovasculares (1%): hipotensión, taquicardia, prolongación intervalo QT

Alteraciones hemáticas (ácido nalidíxico): sobre todo en personas con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, que pueden sufrir hemólisis y anemia

TABLA 48-14. Interacciones farmacológicas de las quinolonas

Quinolona	Fármaco	Resultado de la interacción
Ácido nalidíxico Ácido oxolínico Ácido pimemídico	Carácter básico	↑ Concentración sérica y urinaria de las quinolonas
Quinolonas v.o.	Antiácidos Sucralfato Cinc Sulfato ferroso Suplementos de calcio Didanosina Probenecida	↓ Absorción de las quinolonas ↑ Semivida de eliminación de las quinolonas
Fluorquinolonas (excepto norfloxacino y ofloxacino) Ácido pipemídico	Teofilina	↑ Concentración plasmática de teofilina
Ácido nalidíxico Ciprofloxacino Norfloxacino	Acenocumarol	↑ Efecto anticoagulante
Ciprofloxacino Norfloxacino	Ciclosporina	↑ Concentración vascular de ciclosporina

TABLA 48-15. Infecciones en las que no deben utilizarse fluorquinolonas como tratamiento electivo

-
- Infecciones urinarias no complicadas sensibles a otros fármacos
 - Enfermedad pélvica inflamatoria
 - Sífilis
 - Tratamiento inicial de la osteomielitis causada por *Staphylococcus aureus*
 - Neumonía extrahospitalaria
 - Otitis media
 - Sinusitis
 - Faringitis estreptocócica
 - Infecciones por anaerobios
-

Los antiácidos que contienen sales de aluminio o magnesio disminuyen la absorción de las quinolonas por formación de quelatos insolubles.

Aplicaciones terapéuticas

Las quinolonas de primera generación se utilizan exclusivamente en las infecciones del tracto urinario bajo, no complicadas y producidas por gérmenes sensibles.

Las fluorquinolonas han demostrado su eficacia en infecciones dérmicas producidas por estafilococos, así como en infecciones mixtas de tejidos blandos producidas por aerobios gramnegativos, en la osteomielitis en pacientes ambulatorios, en infecciones del sistema nervioso central (pefloxacino y ofloxacino) producidas por gramnegativos, infecciones biliares, intestinales (se consideran de elección frente a *Shigella* spp.) y pulmonares (sobreinfecciones respiratorias en pacientes con bronquiectasias, donde suelen predominar microorganismos gramnegativos como *Pseudomonas* spp.). El ciprofloxacino es uno de los fármacos de elección frente al *M. avium* complex. Además, el ciprofloxacino es una alternativa válida en el tratamiento de los portadores del meningococo en el adulto (contraindicado en niños).

No obstante, las excelentes características de las fluorquinolonas han contribuido a su utilización masiva, detectándose de forma frecuente una incorrecta prescripción. Este uso abusivo está permitiendo la aparición de resistencias. Por ello algunos autores recomiendan evitar su uso en determinadas infecciones en las que podrían ser utilizados otros antibióticos de forma más efectiva (tabla 48-15).

Su uso está contraindicado durante el embarazo, la lactancia y en niños (han demostrado tener un efecto inhibidor sobre el cartílago de crecimiento en animales de experimentación).