



UNIVERSIDAD DEL SURESTE



DOCENTE:
DR. ALFREDO LOPEZ LOPEZ

ALUMNO:
LUIS ALBERTO ALVAREZ HERNANDEZ

MATERIA:
TERAPEUTICA FARMACOLOGICA

UNIDAD:
TERCERA

TEMA:
QUINOLONAS
LINCOSAMIDAS

TUXTLA GUTIERREZ, CHIAPAS. 23/ NOVIEMBRE/ 2020.

QUINOLONAS

Son análogos fluorados sintéticos del ácido nalidíxico, con actividad contra una variedad de bacterias grampositivas y gramnegativas. Tienen como núcleo estructural el ácido 4-oxo-1,4 dihidroquinolina-3-carboxílico (anillo 4-quinolona-3-carboxílico). Se reconocen cuatro generaciones de quinolonas.

NO FLUORADAS	FLUOROQUINOLONAS		
	1ª GENERACIÓN	2ª GENERACIÓN	3ª GENERACIÓN
Ácido nalidíxico	Norfloxacin	Difloxacin	Moxifloxacin
Ácido oxolínico	Pefloxacin	Lomefloxacin	Trovafloxacin
Ácido piromídico	Ofloxacin	Esparfloxacin	Garenoxacin
Ácido pipemídico	Enoxacin	Fleroxacin	Sitafloxacin
Cinoxacin	Ciprofloxacino	Temafloracino	Gemifloxacino
Acrosoxacino	Amifloxacino	Tosufloxacino	Gatifloxacino
	Fleroxacin	Levofloxacino	Cinafloxacino
	Rufloxacino	Grepafloxacino	
		Pazufloxacino	
		Balofloxacino	
		Nadifloxacino	

MECANISMO DE ACCIÓN

Son bactericidas. Penetran en la bacteria a través de las porinas y, una vez dentro de la célula bacteriana. Actúan sobre la enzima ADN-girasa, una topoisomerasa tipo II. Al inhibir esta enzima. Afectan el normal funcionamiento del ADN bacteriano e impiden la reparación de las incisiones que normalmente se producen en el ADN para controlar su enrollamiento. Para que se produzca la muerte bacteriana, es necesario que actúen exonucleasas inducibles sobre las roturas del ADN provocadas por las quinolonas.

Algunas quinolonas pueden actuar también sobre la topoisomerasa IV. una enzima encargada de separar las hebras de ADN tras cada replicación. En *Staphylococcus aureus* y en bacterias grampositivas. La topoisomerasa IV es la principal diana de las quinolonas. Las bacterias pueden desarrollar resistencia a las quinolonas, tanto in vitro como in vivo.

ACTIVIDAD MICROBIANA

Quinolonas no fluoradas **primera generación:** son antisépticos urinarios en sentido estricto y sólo son activas sobre gérmenes gramnegativos.

Fluoroquinolonas de **segunda generación**: tienen un espectro mayor que las quinolonas de la primera generación. Son efectivas sobre gérmenes aerobios grampositivos, aunque menos que sobre los gramnegativos. Son poco efectivas sobre cocos grampositivos aerobios y son ineficaces sobre bacterias anaerobias. Además, *Pseudomonas aeruginosa* es menos sensible que otros gramnegativos a las quinolonas de segunda generación y la actividad de estos compuestos disminuye en la orina. El ciprofloxacino destaca por su mayor actividad.

Fluoroquinolonas de **tercera y cuarta generación**: mantienen la buena actividad que caracteriza a las de segunda generación frente a gramnegativos y micobacterias y presentan, mejor actividad frente a grampositivos (estreptococos, estafilococos), anaerobios y patógenos atípicos. Se utilizan principalmente en infecciones respiratorias.

FARMACOCINÉTICA

La absorción gastrointestinal del ácido nalidíxico es muy buena. Este ácido se biotransforma rápidamente en el hígado en un compuesto biológicamente activo, el ácido hidroxinalidíxico, y en compuestos glucuronoconjugados inactivos. La unión del ácido nalidíxico a proteínas plasmáticas es elevada (93-97 %), pero un tercio del compuesto activo se halla en el plasma en forma de ácido hidroxinalidíxico, que se une a ellas en menor proporción (63 %).

Este ácido alcanza concentraciones superiores a las del plasma en el riñón normal y en el riñón piolonefrítico, pero no alcanza el líquido prostático. Atraviesa mal la barrera hematoencefálica, pero puede ocasionar algunas alteraciones neurológicas, especialmente en tratamientos prolongados. Cruza la barrera placentaria y se concentra en la leche en cantidad suficiente para provocar reacciones en el lactante.

EFFECTOS ADVERSOS

Las fluoroquinolonas se toleran mucho mejor que las quinolonas de primera generación. Las molestias gastrointestinales son las reacciones adversas más frecuentes de las fluorquinolonas. Las quinolonas se depositan en los cartílagos

inmaduros, provocando su degeneración. No se recomienda su uso durante el crecimiento y el embarazo. Como se excretan parcialmente por la leche, se desaconsejan también durante la lactancia.

Las fluoroquinolonas pueden ocasionar una prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares mortales. Parece más frecuente con las quinolonas modernas. Los pacientes que están usando antiarrítmicos, los que tienen antecedentes de arritmias peligrosas y los que reciben tratamiento con otros fármacos que prolongan también el QTc, no deben tratarse con fluoroquinolonas.

Las quinolonas de segunda generación, con excepción del ofloxacino, inhiben el metabolismo de teofilina y de otros fármacos que se metabolizan por la isoforma CYP1A2 del citocromo P-450. El moxifloxacino no presenta esta interacción, pero ocasiona un aumento muy variable de los niveles de digoxina.

INDICACIONES

Quinolonas de **primera generación** están, indicadas únicamente en infecciones de las vías urinarias. Aunque también podrían emplearse en infecciones intestinales e, incluso, biliares en el caso de los ácidos piromídico y pipemídico. Las restantes fluoroquinolonas constituyen una buena alternativa para infecciones urinarias y pueden, usarse en múltiples procesos infecciosos como:

- ✓ **Enfermedades de transmisión sexual:** Las fluoroquinolonas, muy efectivas en la gonorrea, incluso en los casos debidos a gonococos productores de B-lactamasas. Dosis únicas de 500 mg de ciprofloxacino, 250 mg de levofloxacino y 400 mg de ofloxacino por vía oral consiguen la curación en prácticamente el 100 o/o de los casos.
- ✓ **Infecciones intestinales:** La mayoría de los gérmenes patógenos que causan procesos diarreicos son sensibles a las fluoroquinolonas. El norfloxacino y el ciprofloxacino, debido a su menor absorción, son de elección en tratamientos cortos de 5-7 días. Pueden utilizarse para tratamiento y profilaxis de la fiebre tifoidea y en la shigelosis. También eficaces en

infecciones intestinales producidas por *V cholerae*, y en la profilaxis de la diarrea del viajero en dosis bajas (norfloxacino, 400 mg/día).

- ✓ **Infecciones cutáneas:** Efectividad en infecciones de heridas y de la piel, depende de l agente causal. Las infecciones por gramnegativos, producidas por *P. aeruginosa*, responden bien, las fluoroquinolonas orales favorecen el alta y el tratamiento extrahospitalario en las infecciones mixtas que aparecen en las úlceras de decúbito hospitalarias.
- ✓ **Infecciones óseas:** son una alternativa terapéutica en la osteomielitis aguda y crónica. El ciprofloxacino intravenoso, seguido de quinolonas por vía oral, puede ser una buena alternativa en infecciones posquirúrgicas graves debidas ha enterobacterias, estafilococos y *P. aeruginosa* resistentes a B-lactámicos y aminoglucósidos.
- ✓ **Infecciones respiratorias:** Las quinolonas de segunda generación han resultado eficaces en infecciones respiratorias por gérmenes gramnegativos, las mas utilizadas han sido el ciprofloxacino y el ofloxacino. Su eficacia es similar a la de las cefalosporinas de tercera generación en el tratamiento de neumonías por bacilos gramnegativos.
- ✓ **Infecciones urinarias:** Las fluoroquinolonas actúan eficazmente en las infecciones urinarias, incluidas las producidas por patógenos resistentes a B-lactámicos, aminoglucósidos y cotrimoxazol.

LINCOSAMIDAS

Dos antibióticos: lincomicina y su derivado clindamicina, fármacos constituidos por un ácido aminado (metilprolina) y un azúcar (piranosa) unidos por una amida. La clindamicina es un compuesto con un radical cloro derivado de la lincomicina, un antibiótico elaborado por *Streptomyces lincolnensis*.

MECANISMO DE ACCIÓN

La clindamicina inhibe las síntesis de proteínas por interferencia con la formación del complejo de inicio y las reacciones de translocación de aminoacilos. El sitio de unión de la clindamicina es la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, idéntico al correspondiente para la eritromicina. La clindamicina en dosis de 0.5 a 5

$\mu\text{g/mL}$ inhibe a los estreptococos, estafilococos y neumococos. Los enterococos y los microorganismos aerobios gramnegativos son resistentes.

La resistencia a la clindamicina, que en general confiere resistencia cruzada a los macrólidos, se debe a:

- 1) Una mutación del sitio receptor del ribosoma.
- 2) La modificación del receptor por una metilasa de expresión constitutiva.
- 3) Inactivación enzimática de la clindamicina.

Los microorganismos aerobios gramnegativos presentan resistencia intrínseca por la mala permeabilidad de su membrana externa.

FARMACOCINÉTICA

La dosis oral de la clindamicina, 0.15 a 0.3 g cada 8 horas (10 a 20 mg/kg/día en niños), aporta concentraciones séricas de 2 a 3 $\mu\text{g/mL}$. Cuando se administra por vía intravenosa, 600 mg de clindamicina cada 8 horas llevan a concentraciones de 5 a 15 $\mu\text{g/mL}$. La clindamicina penetra en casi todos los tejidos, excepto del cerebro y el líquido cefalorraquídeo. La clindamicina se degrada en el hígado y tanto el fármaco activo como sus metabolitos activos se excretan en la bilis y la orina. La semivida es de casi 2.5 horas en individuos normales, y aumenta a seis horas en enfermos con anuria.

EFFECTOS ADVERSOS

Es un antibiótico bien tolerado. Los efectos adversos más frecuentes se localizan en el aparato gastrointestinal. La incidencia de diarrea oscila entre el 2 y el 20 %. Un porcentaje variable de casos (0.01-10%) se desarrolla una colitis pseudomembranosa por la selección de *C difficile*. Esta complicación ha sido asociada con la gran mayoría de los antibacterianos.

También puede provocar alteraciones locales (tromboflebitis, dolor en la inyección intramuscular), reacciones alérgicas, alteraciones hematológicas y de las pruebas de función hepática. La inyección intravenosa rápida produce hipotensión, arritmias y parocardíaco. Puede causar bloqueo neuromuscular.

INDICACIONES

Indicada en el tratamiento de las infecciones por anaerobios, buena opción para el tratamiento de la infección pulmonar por anaerobios. Debido a su escasa penetración de la barrera hematoencefálica, no es una buena opción para el tratamiento de los abscesos cerebrales (prefiriéndose para ello la asociación de cefalosporinas de tercera generación y metronidazol).

Se administran para inhibir la síntesis de toxinas en el síndrome del shock tóxico (producido por *S. aureus* o por *S. pyogenes*). Son activas frente a los protozoos *Plasmodium* sp., *T. gondii* y *B. microti* y también frente a *P. jirovecii*.

Lincosamidas	Via	Dosis (mg) administración	por	Intervalo (horas)
Clindamicina	V.O.; I.V.; tópica	150- 1.200mg		6-8
Lincomicina	V.O.; I.V.	500- 1.000		6- 12