Universidad del sureste

Dr. Alfredo López López

Terapia Farmacológica

QUINOLONAS Y LINCOSAMIDAS

Hannia Del Carmen Salazar Jimenez

**QUINOLONAS**

Las quinolonas son antibióticos sintéticos obtenidos con relativa facilidad. Su estructura base es la 3-carboxi- 4-oxo-1,4-dihidropiridina asociada a un benceno u otra piridina para formar los biciclos, quinolona y naftiridona respectivamente. El término quinolona deriva de quinolina, el núcleo aromático presente en los alcaloides de la quina y otros antipalúdicos clásicos, ya que de éste deriva la estructura básica de todas ellas.

El origen se remonta a 1962 cuando Lesher, en la búsqueda de nuevos antipalúdicos sintéticos, obtuvo accidentalmente ácido nalidíxico; compuesto que cinco años después se convirtió en la primera quinolona de uso clínico como antiséptico urinario Hacia fines de los 60 y principios de los 70, se sintetizaron otras quinolonas como la cinoxacina, la flumequina (primera 6-fluoquinolona) y los ácidos oxolínico, piromídico y pipemídico, que no representaron grandes avances; por ello, algunas quedaron confinadas para uso veterinario. Sin embargo, el ácido pipemídico presenta por primera vez la piperazina en la posición 7 del núcleo básico; este agregado dotó a la molécula de ciertas ventajas farmacocinéticas, a la vez que mejoró parcialmente su espectro. Pero tal vez la contribución más importante ocurrió hacia los 80, con la introducción de la norfloxacina. Esta droga, conteniendo la 7-piperazina y el 6-flúor, significó un cambio radical en las posibilidades terapéuticas del grupo. Por ello, a partir de la década siguiente y hasta la actualidad, la familia de las quinolonas creció en forma importante a expensas de 6-fluoderivados No obstante, a pesar de las grandes expectativas que cada nueva molécula ha generado, varias han quedado en el camino, algunas por desinterés comercial, falta de aplicación terapéutica o aparición de resistencia; pero debe notarse que seis de ellas debieron ser retiradas del mercado farmacéutico por toxicidad importante (ver efectos adversos e interacciones medicamentosas)

Las quinolonas son drogas anfóteras, excepto algunas de primera generación que son ácidos, con peso molecular entre 300 y 400 y punto isoeléctrico mayor a 7, puesto que predominan grupos báscos Al igual que las tetraciclinas, forman quelatos insolubles con cationes di o trivalentes. La capacidad quelante de los metales es, en orden decreciente, el siguiente: cobre, hierro, zinc, magnesio, calcio y aluminio. Esta propiedad tiene, como se verá en secciones subsiguientes, relevancia farmacocinética, farmacodinámica y toxicológica.

Las quinolonas son drogas cuyo espectro y acción antibacteriana varían según la generación

hechos que se explicarían por las sucesivas modificaciones químicas efectuadas sobre la estructura base (ver antes). Estas determinan: diferentes concentraciones de droga en el sitio de infección o dentro de los gérmenes, diferentes cinéticas de formación/disociación de los aductos y/o diferente activación de mecanismos letales. Así, partiendo de moléculas bacteriostáticas de pequeño espectro propias -como el ácido nalidíxico- se produjeron los fármacos bactericidas de amplio espectro característicos de las últimas generaciones, efectivos contra un variado número de patógenos

* Las quinolonas del grupo A corresponden a la 1ra generación: son bacteriostáticas y sólo activas frente a gérmenes Gram negativos aerobios extracelulares, especialmente enterobacterias (excepto Pseudomonas spp.).
* Las quinolonas del grupo B corresponden a la 2da generación: resultan bactericidas y se concentran bien en los tejidos. Actúan sobre los mismos gérmenes que las del grupo anterior más Pseudomonas spp., Neisseria spp. y micobacterias (M. tuberculosis, M. avium complex y algo sobre M. leprae). Tienen escasa actividad frente a cocos Gram positivos y gérmenes anaerobios, pero la ciprofloxacina exhibe actividad moderada frente a Acinetobacter, S. maltophilia y B. anthracis.
* Las quinolonas del grupo C corresponden a la 3ra generación: son bactericidas y de amplio espectro pues éste abarca, además de los anteriores, gérmenes Gram positivos y microorganismos como Chlamydia y Mycoplasma.
* Las quinolonas del grupo D se hallan repartidas por las generaciones 2 a 4: son bactericidas y activas frente a muchos patógenos Gram positivos y Gram negativos, incluidos algunos gérmenes anaerobios. Por su amplia concentración a nivel pulmonar son activas en patología respiratoria ocasionada por S. pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenzae, Legionella pneumophila y Moraxella catarrhalis y en menor medida por C. pneumoniae y M. pneumoniae. Frente a anaerobios, la levofloxacina y la moxifloxacina son las que presentan mayor actividad.

**LINCOSAMIDAS**

La lincomicina y clindamicina son antibióticos del grupo de las lincosamidas, bacteriostáticos; la primera fue descubierta por Mason y colaboradores en 1962, de un caldo de fermentación de la cepa Streptomyces lincolnensis, encontrada en los campos de Lincoln, Nebraska; en 1966, Magerlein y colaboradores, modificaron sintéticamente la estructura química de la lincomicina obteniendo clindamicina la cual se introdujo como agente estafilocócico, pero más tarde se advirtió que también era un potente anaerobicida.

Durante muchos años se ha tratado de emparentar a las lincosamidas con los macrólidos, sin embargo, su estructura química es diferente, no obstante, la razón para estudiarlos juntos es que comparten características farmacológicas similares, tales como el ser bacteriostáticos. Son útiles para tratar infecciones donde no pueda aplicarse penicilina y contra anaerobios como Bacteroides spp., e incluso infecciones por Staphylococcus aureus resistente a la meticilina; por otro lado, comparten el mismo mecanismo de acción que los macrólidos.

Las lincosamidas no contienen el núcleo macrolactónico como los macrólidos, ya que están constituidas por un ácido aminado y un azúcar unidos por una amida. La clindamicina es un derivado de la lincomicina; la diferencia estriba en que por vía sintética se suprime un grupo OH y se sustituye por una molécula de cloro en la posición 7.

La clindamicina al igual que la lincomicina, son cristales blancos solubles en agua y en solventes orgánicos, son estables al calor y a las variaciones de pH. La absorción de la clindamicina por vía oral, es superior en más del doble que la lincomicina, con o sin alimentos y la administración parenteral alcanza concentraciones altamente eficientes para las bacterias sensibles. La vida media de la lincomicina es de 4 a 5 horas y para la clindamicina de 2 a 4 horas, con una unión a proteínas de 75 a 94%, respectivamente.

Las indicaciones de la lincomicina están enfocadas para aquellos pacientes alérgicos a las penicilinas con infecciones de vías respiratorias como amigdalitis, escarlatina, bronquitis y neumonía. Infecciones de piel y tejidos blandos como impétigo, furunculosis, erisipela, acné y heridas infectadas. Tratamiento de portadores con Neisseria meningitidis.

La clindamicina está indicada principalmente en infecciones por anaerobios, respiratorias graves (abscesos pulmonares y empiemas), osteomielitis, infecciones abdominales generales y ginecológicas. En sus presentaciones locales, es útil en el acné y en algunos casos de infecciones por Chlamydia trachomatis.

Actúan en la síntesis de las proteínas bacterianas a nivel de las subunidades 50S de los ribosomas bacterianos, específicamente inhibiendo la síntesis de las proteínas al bloquear enzimas que actúan en la translocación de la cadena proteica, interfiriendo con la colocación adecuada del aa-ARNt. Es decir, producen proteínas anómalas que no permitirán que las bacterias se multipliquen; de ahí su efecto bacteriostático.

 Para la lincomicina se administra en niños por vía oral a 30-60 mg/kg/día en tres tomas y en infecciones graves vía IV o IM a 10-20 mg/kg/día cada 8 horas. Adultos, una cápsula de 500 mg cada 6 – 8 horas por 10 días.

En el caso de la clindamicina la dosis oral es de 10 a 25 mg/kg/día dividido en tres o cuatro tomas; parenteral es de 25 a 40 mg/kg/día dividido en tres o cuatro tomas. Adultos 600 mg/día en 4 tomas. Hay presentaciones tópicas en cremas para aplicación cutánea y vaginal.

La administración intravenosa debe ser extremadamente lenta, por el riesgo de hipotensión que en ocasiones es severa.

En el caso de la lincomicina, pueden ser gastrointestinales: náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea y esofagitis, entre las reacciones de hipersensibilidad; edema angioneurótico, anafilaxia, rash cutáneo, urticaria y se le ha relacionado con la aparición del síndrome de Stevens-Johnson, a nivel hepático ictericia y alteración de las pruebas de funcionamiento hepático, a nivel cardiovascular, con la administración rápida, hipotensión severa y alteraciones en el electrocardiograma.

La lincomicina presenta fenómenos colaterales tales como: irritación gástrica, erupciones cutáneas, hepatotoxicidad con ictericia colestática y flebitis en casos de administración intravenosa. Por último, una de las más conocidas y temidas es la colitis pseudomembranosa, ya que puede favorecer el sobre crecimiento del Clostridium difficile, el cual produce exotoxina responsable de los fenómenos locales como diarrea, con diferentes grados clínicos y lesiones histopatológicas de colitis pseudomembranosa. Sin embargo, la frecuencia es ocasional.