

# QUINOLONAS Y LINCOSAMIDAS

## Quinolonas

**Definición:** Las quinolonas clínicamente relevantes son análogos sintéticos fluorados del ácido nalidíxico. . Son activos contra una variedad de bacterias grampositivas y gramnegativas.

**Mecanismo de acción:** Los antibióticos quinolónicos se dirigen al DNA girasa bacteriano y a la topoisomerasa IV. Para muchas bacterias grampositivas, la topoisomerasa IV es el blanco primario. Por el contrario, en muchos microbios gramnegativos, el DNA girasa es la principal meta de las quinolonas. La girasa introduce superhélices negativas en el DNA para combatir el superenrollamiento positivo, excesivo, que puede ocurrir durante la replicación del DNA. Las quinolonas inhiben el superenrollamiento del DNA mediado por girasa, en concentraciones que se correlacionan bien con las necesarias, para inhibir el crecimiento bacteriano. Las mutaciones del gen que codifica la subunidad A de la girasa pueden conferir resistencia a estos fármacos. La topoisomerasa IV que separa las moléculas hijas interconectadas (catenadas) del DNA, que son el producto de su replicación, también es una meta para las quinolonas. Las células eucarióticas no incluyen DNA girasa. Contienen una topoisomerasa de DNA tipo II conceptual, y mecánicamente similar, pero las quinolonas la inhiben sólo a concentraciones (100-1000 µg/mL) mucho más altas que las necesarias para inhibir las enzimas bacterianas.

**Efectividad contra microorganismos:** Las fluoroquinolonas son potentes agentes bactericidas contra *Proteus*, *E. coli*, *Klebsiella*, y varias especies de *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter* y *Campylobacter*. Si bien alguna vez fue una terapia estándar para las infecciones por *N. gonorrhoeae*, la resistencia ha aumentado hasta el punto de que, en muchos países, estos agentes ya no se recomiendan para el tratamiento empírico de la gonorrea. Algunas fluoroquinolonas son activas contra *Pseudomonas* spp., y la ciprofloxacina y el levofloxacino tienen una actividad lo suficientemente sustancial para su uso en infecciones sistémicas. La actividad contra los estreptococos es significativamente mayor con los agentes más nuevos, incluida el levofloxacino, gemifloxacina y moxifloxacino. Varias bacterias intracelulares son

inhibidas por las fluoroquinolonas en concentraciones que se pueden lograr en plasma; éstos incluyen especies de *Clamidia*, *Mycoplasma*, *Legionela*, *Brucela* y *Micobacterium* (incluida *Mycobacterium tuberculosis*).

### **Indicaciones:**

- Infecciones del tracto urinario. El ácido nalidíxico es útil sólo para las UTI causadas por microorganismos susceptibles. Las fluoroquinolonas son significativamente más potentes y son un pilar en el tratamiento de las UTI superiores.
- Prostatitis. La norfloxacin, la ciprofloxacina, la ofloxacina y el levofloxacino son eficaces en el tratamiento de la prostatitis causada por bacterias sensibles.
- Enfermedades de transmisión sexual. Las fluoroquinolonas carecen de actividad para *Treponema pallidum*, pero tienen actividad in vitro contra *Clamidia tracomatis* y *Haemophilus ducreyi*. Para la uretritis/cervicitis por clamidia, un ciclo de 7 días de ofloxacina o levofloxacina es una alternativa a un tratamiento de 7 días con doxiciclina, o una dosis única de azitromicina; otras quinolonas disponibles no han sido confiablemente efectivas.
- Infecciones IG y abdominales. La norfloxacin, ciprofloxacina, ofloxacina y levofloxacino, administrados todos durante 1-3 días, han sido efectivos en el tratamiento de pacientes con diarrea del viajero, reduciendo la duración de las heces blandas en 1-3 días.
- Infecciones del tracto respiratorio. Muchas fluoroquinolonas más nuevas, que incluyen levofloxacino, moxifloxacino y gemifloxacina, tienen una excelente actividad contra *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y los patógenos respiratorios atípicos. Por tanto con frecuencia, estos agentes son utilizados en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad y para infecciones del tracto respiratorio superior, como la sinusitis que no responde a agentes de espectro más estrecho.
- Infecciones de los huesos, articulaciones y tejidos blandos. El tratamiento de la osteomielitis crónica puede requerir una prolongación (semanas a meses)

de terapia antimicrobiana, con agentes activos contra *S. aureus* o bacilos gramnegativos. Las fallas están asociadas con el desarrollo de resistencia, particularmente en *S. aureus*. La terapia de combinación con una fluoroquinolona y rifampina ha sido efectiva para reducir el desarrollo de resistencia y proporciona buenas tasas de curación.

**Eventos adversos:** Las reacciones adversas comunes incluyen el tracto gastrointestinal, con 3-17% de pacientes que reportan náuseas leves, vómitos y malestar abdominal. Las fluoroquinolonas han surgido como una causa común de colitis por *Clostridium difficile*, debido a la propagación de cepas resistentes a quinolonas. Los efectos secundarios (1-11%) del SNC incluyen cefalea leve y mareos. En raras ocasiones se han producido alucinaciones, delirio y convulsiones, con predominio en pacientes que también recibían teofilina o NSAID. Ocasionalmente se reportan artralgias y dolor articular con fluoroquinolonas. La rotura del tendón o la tendinitis (generalmente del tendón de Aquiles) es un efecto adverso reconocido, en especial en adultos mayores de 60 años, en pacientes que toman corticosteroides y en receptores de trasplantes de órganos sólidos. El moxifloxacino conlleva el mayor riesgo de prolongación del intervalo QT y las arritmias de torsades de pointes; la gemifloxacina, el levofloxacino y la ofloxacina parecen tener un riesgo menor mientras que el ciprofloxacino tiene el riesgo más bajo.

## **Lincosamidas**

**Definición:** Las lincosamidas (lincomicina y clindamicina) tienen una actividad microbiológica muy parecida a la de los macrólidos. Como ellos, inhiben la síntesis proteica a nivel del ribosoma 50S. Los cocos grampositivos y los bacteroides constituyen el blanco de elección de las lincosamidas. Los bacilos gramnegativos y los enterococos (excepto *Enterococcus faecium*) son naturalmente resistentes. La clindamicina ha reemplazado en gran medida a la lincomicina en la práctica clínica y se usa principalmente para tratar infecciones aeróbicas y anaeróbicas grampositivas, así como algunas infecciones parasitarias.

**Mecanismo de acción:** La clindamicina se une en forma exclusiva a la subunidad 50S de los ribosomas bacterianos y suprime la síntesis de proteína. Aunque la clindamicina, la eritromicina y el cloranfenicol no están relacionados estructuralmente, actúan en lugares muy cercanos y la unión de uno de estos antibióticos al ribosoma puede inhibir la interacción de los otros.

**Efectividad contra microorganismos:** Las cepas bacterianas son susceptibles a la clindamicina con MIC de 0.5 µg/mL o menos. La clindamicina, en términos generales, es similar a la eritromicina en lo que se refiere a su actividad in vitro contra las cepas susceptibles de neumococos, *S. pyogenes* y estreptococos viridans. Los MSSA suelen ser susceptibles a la clindamicina, pero el MRSA y los estafilococos coagulasa negativos tienen más probabilidades de ser resistentes. La clindamicina es más activa que la eritromicina o la claritromicina contra las bacterias anaerobias, especialmente *B. fragilis*, pero cada vez se encuentra mayor resistencia a la clindamicina en especies de Bacteroides. Son resistentes de 10 a 20% de las especies de clostridios, distintas de *C. perfringens*. Las cepas de *Actinomyces israelii* y de *Nocardia asteroides* son sensibles. Todos los bacilos gramnegativos aeróbicos son, esencialmente, resistentes. Las combinaciones de clindamicina y primaquina, y de clindamicina y pirimetamina son regímenes de segunda línea para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y la encefalitis por *T. gondii*, respectivamente.

**Indicaciones:** 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*. Debido a su buena actividad contra los estafilococos y la excelente penetración ósea, la

clindamicina constituye un compuesto alternativo para el tratamiento de la osteomielitis. La clindamicina en combinación con pirimetamina y leucovorina (ácido folínico) es una alternativa efectiva para el tratamiento urgente de la encefalitis causada por *T. gondii* en pacientes con sida. La clindamicina más quinina es un régimen alternativo para la malaria no intensa. La clindamicina también se administra por vía vaginal para la vaginosis bacteriana. Se ha utilizado como fármaco alternativo para el tratamiento de la sinusitis, la faringitis y la otitis media.

**Eventos adversos:** 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.

Las erupciones cutáneas aparecen en cerca de 10% de los pacientes tratados con clindamicina y pueden ser más frecuentes en personas con infección por HIV. Otras reacciones poco comunes incluyen eritema multiforme exudativo (síndrome de Stevens Johnson), incremento reversible de aspartato aminotransferasa y de alanina aminotransferasa, granulocitopenia, trombocitopenia y reacciones anafilácticas. Después de la administración intravenosa del medicamento, surge tromboflebitis local. La clindamicina puede potenciar el efecto de los compuestos bloqueadores neuromusculares concomitantes.