



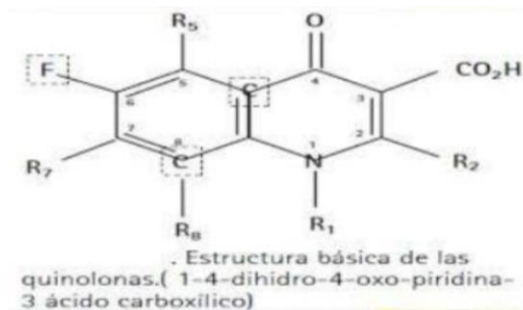
Universidad del Sureste
Campus Tuxtla Gutiérrez
“Quinolonas y Lincosamidas”
Terapéutica Farmacológica
Dr. Alfredo López
Br. Viridiana Merida Ortiz
Estudiante de Medicina
4to Semestre

14 de mayo de 2021, Tuxtla Gutiérrez Chiapas

Quinolonas

La actividad antibacteriana de las quinolonas se observó por primera vez en los líquidos obtenidos al purificar la cloroquina y fue de allí que se aisló el primer miembro del grupo (ácido nalidíxico) y se introdujo como quimioterápico sintético.

Estructura: Poseen una estructura común de la cual derivan las quinolonas fluoradas y no fluoradas.



Clasificación:

Se clasifican según su época de aparición y espectro bacteriano

◆ QUINOLONAS(antiguas)

PRIMERA GENERACIÓN

- Ácido Nalidíxico
- Ácido Pipemídico

Bacilos gram negativos (enterobacterias) actualmente ya casi no se usa porque la mayoría de las bacterias ya tienen resistencia al ácido nalidíxico.

◆ FLUOROQUINOLONAS(nuevas)(se les ha agregado flúor)

SEGUNDA GENERACIÓN

- Norfloxacin
- Ciprofloxacina
- Ofloxacina
- Enoxacina

Ampliaron su espectro, ahora aparte de cubrir gram negativos también llegan a bacilos gram positivos y cocos gram negativo.

Cubren también pseudomona que a pesar de que era un bacilo gram negativo existía una resistencia intrínseca a muchos antibióticos.

Desde la segunda generación empezaron a cubrir gram positivos (bacilos y cocos G+), Micobacterias e infecciones intracelulares atípicas.

Su espectro seguía siendo limitado ya que esta no servía para estreptococos.

TERCERA GENERACIÓN

- Levofloxacin

Cubren cocos gram positivos y anaerobios.

CUARTA GENERACIÓN

- Moxifloxacin
- Gatifloxacin

Cubre todo lo anterior más anaerobios.

[Tercera y Cuarta también son llamadas quinolonas respiratorias.](#)

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 gramnegativos, el DNA girasa es la principal meta de las quinolonas.

Las quinolonas bloquean la síntesis de DNA bacteriano por inhibición de la topoisomerasa II bacteriana (DNA girasa) y la topoisomerasa IV. La inhibición de la DNA girasa previene la relajación del DNA positivamente superenrollado necesario para la transcripción y la replicación normales. La inhibición de la topoisomerasa IV interfiere con la separación del DNA cromosómico replicado en las células hijas respectivas durante la división celular.

Las células eucarióticas no incluyen DNA girasa. Contienen una topoisomerasa de DNA tipo II mecánicamente similar, pero las quinolonas la inhiben sólo a concentraciones mucho más altas que las necesarias para inhibir las enzimas bacterianas.

Aplicaciones clínicas:

- **Infecciones del tracto urinario (ITU)**
 - ✓ El ácido nalidíxico (quinolona) 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 ITU superiores e inferiores (cistitis complicada o pielonefritis).
- **Prostatitis** (norfloxacina, ciprofloxacina, ofloxacina y levofloxacino) Su administración durante 4-6 semanas es efectiva en pacientes que no responden al trimetoprim-sulfametoxazol.
- **ETS** (Las fluoroquinolonas carecen de actividad para *Treponema pallidum*, pero tienen actividad contra *Chlamydia trachomatis* y *Haemophilus ducreyi*)
 - ✓ Para la uretritis/cervicitis por clamidia, un ciclo de 7 días de ofloxacina o levofloxacina es una alternativa a un tratamiento con doxiciclina o azitromicina.
 - ✓ El chancroide (infección por *H. ducreyi*) se puede tratar con 3 días de ciprofloxacina.
- **Infecciones IG y abdominales** (La norfloxacina, ciprofloxacina, ofloxacina y levofloxacino, administrados durante 1-3 días, han sido efectivos en el tratamiento de pacientes con diarrea del viajero).
 - ✓ La ciprofloxacina es efectiva para la profilaxis de la diarrea del viajero
 - ✓ La ciprofloxacina y la ofloxacina pueden curar a la mayoría de los pacientes con fiebre entérica causada por *Salmonella typhi*, así como infecciones bacterianas no tifoideas en pacientes con HIV.
- **Infecciones del tracto respiratorio**
 - ✓ Levofloxacino, moxifloxacino y gemifloxacina, tiene una excelente actividad contra *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y los patógenos respiratorios atípicos, con frecuencia son utilizados en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad.

- ✓ Pacientes con fibrosis quística, han respondido al tratamiento con fluoroquinolona oral, con ciprofloxacino o levofloxacino.
- **Infecciones de los huesos , articulaciones y tejidos blandos:** La terapia de combinación con una fluoroquinolona y rifampina ha sido efectiva para reducir el desarrollo de resistencia y proporciona buenas tasas de curación, especialmente en la gestión de infecciones articulares protésicas tempranas.
- **Otras infecciones:**
 - ✓ El ciprofloxacino y el levofloxacino se usan para la profilaxis del ántrax y son eficaces para el tratamiento de la tularemia.
 - ✓ Moxifloxacino puede usarse como parte de múltiples fármacos para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente y las infecciones micobacterianas atípicas, así como las infecciones por el complejo *Mycobacterium avium* en el sida.
 - ✓ El levofloxacino y el ciprofloxacino están aprobados para tratar y prevenir el ántrax y la peste por *Yersinia pestis*.

Resistencia:

La resistencia se debe a una o más mutaciones puntuales en la región de unión de quinolona a la enzima o a un cambio en la permeabilidad del microorganismo. Sin embargo, esto no cuenta para la facilidad relativa con que aparece resistencia en bacterias sumamente susceptibles.

Se han descrito dos tipos de resistencia mediada por plásmidos : Primer tipo se utilizan proteínas Qnr que protegen a la DNA girasa de las fluoroquinolonas. La segunda es una variante de una aminoglucósido acetiltransferasa capaz de modificar la ciprofloxacina.

Ambos mecanismos confieren una resistencia de bajo grado que puede facilitar las mutaciones puntuales que confieren resistencia de grado alto.

Efectos adversos:

- Efectos adversos gastrointestinales:
 - ✓ Náuseas leves, vómitos y malestar abdominal

- Efectos adversos neurológicos
 - ✓ Los efectos secundarios 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.
 - ✓ Los pacientes con antecedentes de epilepsia tienen un mayor riesgo de convulsiones, inducidas por fluoroquinolonas.
- Efectos adversos musculoesqueléticos
 - ✓ Ocasionalmente se reportan artralgias y dolor articular.
 - ✓ La rotura del tendón o la tendinitis 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.
- Otros efectos adversos:
 - ✓ El moxifloxacino conlleva el mayor riesgo de prolongación del intervalo QT, la gemifloxacina, el levofloxacino y la ofloxacina parecen tener un riesgo menor mientras que el ciprofloxacino tiene el riesgo más bajo.
 - ✓ La predisposición de gatifloxacina a causar hipo e hiperglucemia, especialmente en adultos mayores, condujo a su eliminación para uso sistémico en Estados Unidos.

Lincosamidas

La lincomicina y la clindamicina forman este grupo. Son antibióticos naturales y semisintéticos, de amplio espectro. Su espectro antibacteriano es semejante a la penicilina natural y a las eritromicinas.

Mecanismo de acción:

Se une a la subunidad 50s del ribosoma e inhiben la formación de la cadena peptídica.

La lincomicina es un inhibidor de la síntesis de las proteínas bacterianas al antagonizar la peptidiltransferasa, enzima que añade un resto peptídico unido al tRNA al siguiente aminoácido. También se cree que inhibe la translocación de los ribosomas, y evita la disociación del peptidil-tRNA del ribosoma bacteriano, la lincomicina tiene tendencia a acumularse en los macrófagos siendo transportada a los lugares de la infección.

La clindamicina es bacteriostática, se ha demostrado su acción bactericida contra cepas de *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Bacteroides*. Actúa inhibiendo la síntesis proteicabacteriana al unirse a la subunidad 50s del ribosoma bacteriano, impidiendo la iniciación de la cadena peptídica.

Actividad microbiana:

- Actividad elevada frente a microorganismos anaerobios gran positivos y gran negativos (*S.pyogenes*, *S.viridans*).
- Estafilos sensibles a metilcilina.
- Neumococos.

Mecanismo de resistencia: Resistencia cruzada.

Farmacocinética:

- Clindamicina es de 2-4 veces más potente que la lincomicina.
- Distribución amplia → hueso, próstata, sinovial, pleural y peritoneal, bilis y abscesos.
- Clinda se absorbe por V.O, rápido y completo.
- Atraviesa la BFP.

- No atraviesa BHE cuando existe inflamación.
- Metabolismo hepático.
- Excreción por orina 10% y bilis
- Ajuste hepatópatas

Indicaciones terapéuticas:

- Infección por anaerobios → profilaxis y tratamiento.
- S.aureus → en piel y aparato osteoarticular, sensible
- Toxoplasmosis
- Acné → vía tópica

Reacciones adversas:

- AH locales:
 - ✓ Tromboflebitis IV
 - ✓ Dolor en inyección IM
 - ✓ Alergia
 - ✓ Alt. Hematológicas y de pruebas de función hepática.
- Inyección IV rápida:
 - ✓ Hipotensión
 - ✓ Arritmias y paro
 - ✓ Bloqueo neuromuscular → clindamicina
- Más frecuentes: gastrointestinales
 - ✓ Colitis pseudomembranosa

Clindamicina

-Derivado halogenado de la lincomicina utilizada desde 1970.

Mecanismo de acción:

- Aunque no es un macrólido es igual a eritromicina en el ribosoma 50S.
- Resistencia: Igual que eritromicina mecanismo MLS.
- Lincomicina similar aunque menos potente.

Espectro antimicrobiano:

- SBHGA, neumococo, SA incluyendo SARM adquirido en la comunidad (SARM-AC)
- *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis* y *cereus*, *Nocardia*.
- BGN aerobios son resistentes.
- Anaerobios gram negativos sensibles: *bacteroides fragilis*.
- Anaerobios gram positivos: *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium*.
- Actividad antiparasitaria in vitro: *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium falciparum*, *Babesia*.
- Antifúngica: *Pneumocystis jiroveci*.

Farmacocinética:

- Absorción rápida y total digestiva.
- Vía IV, IM, óvulos vaginales.
- Distribución satisfactoria en esputo, líquido pleural, peritoneal, hueso, piel, leche humana y placenta y pobre en LCR.
- 13% se excreta por la orina y el resto se metaboliza y excreta por hígado y bilis.

Indicaciones terapéuticas:

- Absceso pulmonar, empiema pleural, neumonía necrosante o aspirativa, peritonitis, infecciones pélvicas o genitales, osteomielitis crónica. - Infecciones por SA en tejidos blandos
- Alternativa para estreptococo y neumococo.
- Actinomicosis.
- Tercera línea para *Pneumocystis j.*, paludismo donde cloroquina está contraindicada.
- Elección en babesiosis asociada con quinina.
- Síndrome de choque tóxico por SBHGA asociada a penicilina.
- SARM AC (no usar en SARM AH)

Toxicidad:

- Manifestaciones GI
- Colitis pseudomembranosa (1.9 - 10%)

- Transaminitis
- Erupción, Síndrome de Stevens
- Johnson
- Flebitis
- Neutropenia, trombocitopenia
- Disminución de niveles de ciclosporina