

QUINOLONAS

Las quinolonas actúan inhibiendo enzimas (topoisomerasas) indispensables en la síntesis del ADN y probablemente por fragmentación del ADN cromosómico. Tienen una actividad bactericida que depende de la concentración. Su espectro se ha ido ampliando, sobre todo desde la introducción de un átomo de flúor en la posición 6 (fluoroquinolonas).

Al igual que las cefalosporinas, las quinolonas pueden clasificarse por su espectro de actividad en generaciones. Las de primera generación (ácido nalidíxico, ácido pipemídico), poco usadas actualmente, tienen actividad frente a enterobacterias y algún otro gramnegativo y son prácticamente inactivas frente a grampositivos, patógenos atípicos y anaerobios. Alcanzan valores bajos en suero, su distribución sistémica es baja y sólo se pueden usar para tratamiento de algunas infecciones urinarias. A partir de aquí ya incorporan un átomo de flúor en la posición 6 y se llaman fluoroquinolonas. Las de segunda generación (norfloxacin) presentan una mucho mayor actividad frente a gramnegativos, incluida *Pseudomonas aeruginosa*, son activas frente a algunos patógenos atípicos, pero tienen moderada actividad frente a grampositivos y prácticamente nula frente a anaerobios. Las concentraciones en suero y muchos tejidos son bajas, por lo que no se suelen usar en infecciones sistémicas. Las de tercera generación (ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino) mantienen las características de las de segunda pero además tienen una mejor absorción por vía oral y mejor actividad frente a *P. aeruginosa*, grampositivos y patógenos atípicos. Por sus propiedades farmacocinéticas éstas y las de la siguiente generación pueden usarse para el tratamiento de infecciones sistémicas. Las de cuarta generación (moxifloxacino) aportan una mejora en la actividad frente a grampositivos y además una actividad buena frente a anaerobios, aunque disminuye su actividad frente a *P. aeruginosa*.

Las quinolonas presentan interacciones con otros fármacos. Cuando entre las 2–4h de su administración oral se ingieren productos que contienen cationes del tipo de calcio, aluminio, magnesio, hierro o zinc, como pueden ser antiácidos, suplementos nutricionales, suplementos minerales o multivitamínicos o sucralfato, la concentración sérica de las quinolonas puede reducirse entre un 25–90%.

Las quinolonas pueden incrementar el efecto anticoagulante de la warfarina y los valores de cafeína, ciclosporina y teofilina. También pueden aumentar el riesgo de convulsiones y de estimulación del sistema nervioso central al usarse concomitantemente con antiinflamatorios no esteroideos. Además, pueden provocar hipoglucemia o hiperglucemia al usarse con antidiabéticos orales o con insulina.

Las fluoroquinolonas tienen un efecto postantibiótico (EPA) de 3-6h en estafilococos, algunas enterobacterias y *P. aeruginosa*. En microorganismos a los que matan muy rápidamente, como las especies de *Haemophilus* o *E. coli*, prácticamente no tienen EPA.

Las fluoroquinolonas son claramente más activas frente a bacterias gramnegativas (enterobacterias, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria* spp. y *Moraxella catarrhalis*) que las primeras quinolonas, como el ácido nalidíxico o el ácido pipemídico. Además, presentan actividad frente a *P. aeruginosa* y frente a bacterias grampositivas, aunque en diferentes grados. Frente a gramnegativos, la más potente, en general, es ciprofloxacino. Frente a *P. aeruginosa* las más activas son ciprofloxacino y levofloxacino, que son las que se deben emplear en esta especie.

Algunas fluoroquinolonas son activas in vitro frente a *Stenotrophomonas maltophilia*. Las más activas son levofloxacino y moxifloxacino. Frente a especies de *Acinetobacter* su actividad es mediocre, aproximadamente son activas frente a la mitad de las cepas, con tendencia a incrementarse la resistencia en el tiempo, sobre todo en cepas multirresistentes. Tienen una actividad marginal, con CMI altas, frente a *Burkholderia cepacia*.

Las de tercera generación, como ciprofloxacino y ofloxacino, tienen una actividad regular frente a grampositivos. No se recomiendan en monoterapia para las infecciones causadas por estos gérmenes, por la posibilidad de un rápido surgimiento de resistencia. Levofloxacino y, sobre todo, moxifloxacino tienen claramente aumentada su actividad frente a grampositivos (estafilococos, estreptococos y otros). Los estafilococos resistentes a la meticilina suelen ser resistentes a todas las quinolonas, e incluso si alguno es sensible la utilidad clínica de estos compuestos es más que dudosa. Frente a neumococo la más activa es moxifloxacino. Moxifloxacino es además activo frente a anaerobios, mientras que otras quinolonas tienen una limitada actividad.

El surgimiento y la extensión de resistencia a las quinolonas dependerán del patógeno (que sea más o menos sensible de principio), del antibiótico (que sea más o menos activo), del lugar de la infección y la carga bacteriana (a mayor carga bacteriana, mayor probabilidad de surgimiento y posterior selección de mutantes resistentes), de la integridad de los mecanismos de defensa del hospedador y de la dosis usada (adecuada o baja), entre otros factores.

Hay una relación inversa entre concentración de quinolona y selección de mutantes resistentes, por lo que no se deberían infradosificar para evitar la

selección de mutantes resistentes. En general, cuanto más actividad tiene una quinolona más tarda en aparecer la resistencia clínica.

La resistencia se da por pasos, y esto es importante. La primera mutación espontánea ocurre a una frecuencia baja, aunque depende de cada especie. Por tanto, puede predecirse que las resistencias surgirán en tratamiento de infecciones por bacterias que no sean al principio muy sensibles a la quinolona usada (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, por ejemplo) o que se den en lugares de más difícil acceso del antibiótico. Esto se confirma en un estudio multicéntrico de sensibilidad de *P. aeruginosa* de toda España, donde el 23% de los aislados eran resistentes a ciprofloxacino. Otro estudio de casi 12.000 aislados clínicos de *P. aeruginosa* informaba del 27 y el 29% de cepas no sensibles a ciprofloxacino y levofloxacino, respectivamente. Si sigue aumentando la resistencia, disminuirá su papel en la terapia empírica de infecciones potencialmente causadas por *P. aeruginosa*.

Los efectos adversos más frecuentes que se dan en pacientes tratados con quinolonas son náuseas, trastornos del tracto gastrointestinal superior y efectos sobre el sistema nervioso central, tales como dolor de cabeza, insomnio y mareos. Estos efectos son leves, autolimitados y sólo raramente requieren la suspensión del tratamiento.

Cada quinolona tiende a producir un perfil característico de efectos adversos.

Varias quinolonas (ciprofloxacino, norfloxacino, levofloxacino) se han asociado a daños en tendones, principalmente en el tendón de Aquiles, por un mecanismo no bien conocido. Se pueden manifestar como tendinitis o rotura del tendón. La duración media de la terapia previa al comienzo de los síntomas era de 6 días.

LINCOSAMIDAS

Lincosamidas (ej. lincomicina, clindamicina) son una clase de antibióticos que se unen a la porción 23s de la subunidad 50S del ribosoma bacteriano inhibiendo la replicación temprana de la cadena peptídica a través de la inhibición de la reacción de la transpeptidasa. La clindamicina es un derivado semisintético de la lincomicina que difiere estructuralmente de este compuesto por la sustitución de un átomo de cloro por un grupo hidroxilo y la inversión del carbono en la posición 7 involucrada. Tienen una acción similar a los macrólidos.

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 lincomicinas pueden actuar como bacteriostáticos o bactericidas, dependiendo de la concentración del fármaco que se alcance en el sitio de infección y la susceptibilidad del microorganismo infectante. Estos fármacos parecen ejercer sus efectos mediante la unión a las subunidad ribosomal 50s, inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas.

Este mecanismo de acción de las lincomicinas es compartido por otros grupos de antibióticos como los fenicoles (Cloranfenicol) y los Macrólidos (Eritromicina, Claritromicina y Azitromicina). Por lo cual actúan como antagonistas no debiendo ser usados concomitantemente.

La lincomicina y la clindamicina tienen un espectro antibacteriano similar, sin embargo la lincomicina es en general menos activa contra los microorganismos que son susceptibles a la clindamicina.

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.

Los efectos 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.