

# QUINOLONAS

Las quinolonas son los antimicrobianos que han tenido un mayor desarrollo en los últimos años. Después de obtenerse el ácido nalidíxico, en 1962, se desarrollaron varios compuestos con características muy similares, que solo se establecieron como antisépticos urinarios, y que constituyeron la primera generación de quinolonas, hasta que en 1978, mediante la adición de un grupo piperacínil en posición 7 y un átomo de flúor en posición 6 comenzó a desarrollarse un conjunto de agentes antibacterianos llamados piperacínil fluoroquinolonas o simplemente fluoroquinolonas. El primero de ellos fue el norfloxacin, con el cual se logró una mayor actividad antimicrobiana del grupo y su uso sistémico. Durante años las fluoroquinolonas fueron consideradas como un grupo homogéneo de antibióticos, con propiedades semejantes y, por tanto, como la segunda y última posibilidad de generación de quinolonas, pero las posibilidades de transformación de su estructura química ha producido un desarrollo vertiginoso de este grupo, que lo ha convertido en el más acelerado dentro de los antibióticos, con compuestos de mayor espectro antibacteriano, penetración tisular y seguridad, y con menor manifestación de resistencia antimicrobiana, demostrada hasta el presente, lo cual ha hecho que actualmente existan 4 generaciones de quinolonas, que se haya ampliado su uso y que continúe su desarrollo.

Las quinolonas son los antimicrobianos que han tenido un mayor desarrollo en los últimos años. El ácido nalidíxico, descubierto en 1962 e introducido en la clínica en 1967, fue la primera quinolona que se obtuvo. Este presenta buena actividad contra los microorganismos gramnegativos aeróbicos, pero es poco activo contra pseudomonas y bacterias gramnegativas, tiene poca penetración tisular y alcanza niveles séricos bajos, pero altas concentraciones en la orina, por lo que su uso se limita a infecciones del tracto urinario (ITU). Junto con el ácido pipemídico, obtenido en 1973, y los ácidos oxolónico y piromídico, y el acroxacin, cinoxacin y rosoxacin, obtenidos unos pocos años después, **conformaron la primera generación de quinolonas.**

**Las quinolonas de segunda generación**, poseen un espectro más amplio de actividad que el ácido nalidíxico y el resto de las primeras quinolonas, así como propiedades farmacocinéticas más convenientes para el tratamiento de infecciones sistémicas. El átomo de flúor les confiere actividad contra especies grampositivas como los estafilococos, y el anillo piperacínico un espectro de actividad más amplio contra especies gramnegativas aerobias y P. aeruginosa.

**La tercera generación** se conformó con derivados bifluorados y trifluorados, y actualmente están en desarrollo las de cuarta generación. Todas presentan una mejor absorción oral y una mayor cobertura antimicrobiana, además de buena penetración tisular, favorable seguridad y perfiles de tolerabilidad, así como efecto

posantibiótico, lo cual ha hecho que se empleen de forma sistémica en infecciones de diferentes órganos.

### Clasificación

1era. Generación	2da. Generación	3era. Generación	4ta. Generacion
<b>Ácido nalidixico</b>	Ciprofloxacino (oral, inyección)	Levofloxacino	Balofloxacino
<b>Ácido oxolonico</b>	Enoxacino (oral)	Esparfloxacino	Clinafloxacino
<b>Ácido pipemidico</b>	Fleroxacino (oral, inyección)	Tosufloxacino	Gatifloxacino
<b>Ácido piromidico</b>	Lomefloxacino (oral)		Gemifloxacino
<b>Cinoxacino</b>	Norfloxacino (oral)		Moxifloxacino
<b>rosaxano</b>	Ofloxacino		Pazufloxacino
	Pefloxacino (oral, inyección)		Sitafloxacino
			trovafloxacino

### Espectro de acción

**Las quinolonas de primera generación** son activas frente a microorganismos gramnegativos (E. coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Citrobacter, Salmonella, Shigella), con excepción de Pseudomonas spp. y otros bacilos gramnegativos no fermentadores.

**Las quinolonas de segunda generación** son también activas frente a bacterias gramnegativas pero, además, tienen buena actividad contra Pseudomonas spp. y algunos microorganismos grampositivos, como S. aureus, S. epidermidis (incluyendo meticilina resistentes), M. catarrhalis (incluyendo los productores de penicilinasas), micobacterias y algunos patógenos atípicos. Ciprofloxacino es el más activo contra P. aeruginosa, sin embargo, su actividad frente a Acinetobacter y S. maltophilia es moderada; mientras que ofloxacino es más activo contra Chlamydia trachomatis y Mycobacterium spp, pero tiene pobre actividad contra bacterias anaerobias; y norfloxacino no es activo contra clamidias, micoplasmas y micobacterias.

**Las de tercera y cuarta generación** mantienen buena actividad frente a gramnegativos y micobacterias, pero presentan mejor actividad frente a grampositivos (Streptococos pyogenes y neumococo penicilina sensible y penicilina resistente), anaerobios y patógenos atípicos.

**Las de cuarta generación** son más activas contra bacterias anaerobias, como Clostridium y Bacteroides. Las 8-metoxi quinolonas (moxifloxacino y gatifloxacino) tienen buena actividad contra las enterobacterias y la mayoría de las especies de anaerobios y de cocos grampositivos, incluyendo cepas de S. pneumoniae penicilina resistente y S. aureus meticilina sensible, pero S. aureus meticilina resistente le es habitualmente también resistente, aunque moxifloxacino en algunos casos puede ser activo.

### Mecanismo de acción

Las bacterias confrontan un gran problema topológico, ya que en su mayoría miden 2 mm de longitud por 1 mm de ancho, teniendo que contener en su interior un DNA de doble cadena de 1 300 mm de longitud. Eso lo logra gracias a la acción de la enzima topoisomerasa II o girasa del DNA, la cual es responsable del enrollamiento de las bandas, manteniendo los cromosomas en un estado de superespiral y fijándolos a la superficie interna de la célula. Además, se encarga de la reparación de pequeñas roturas de filamentos de DNA que ocurren durante el proceso de multiplicación de este.

Las quinolonas inhiben la síntesis bacteriana de DNA, siendo su blanco la topoisomerasa II. Esta inhibición enzimática produce el efecto bactericida de las quinolonas.

Además, se ha determinado que inhiben a la topoisomerasa IV bacteriana, encargada de separar la parte replicada del DNA. Aunque, el bloqueo de esta última tiene mayor importancia en las bacterias grampositivas y no tanto en las gramnegativas.

Las DNA topoisomerasas se encuentran en todos los organismos vivos; pero estas solo afectan a las topoisomerasa II de las bacterias y no de las células eucariotas humanas, debido a que están formadas por solo 2 subunidades en lugar de las 4 que poseen la células bacterianas.

También, las quinolonas producen en la bacteria una reacción de alarma, la cual consiste en la inducción de la síntesis no replicante del DNA e inhibición de la división celular sobre la filamentación, que determina la destrucción de la célula, debido a la concentración y al tiempo de exposición del DNA al agente tóxico. Este mecanismo justifica aún más su efectiva acción bactericida.

### Efectos adversos

En cuanto a otras reacciones adversas, tanto en la incidencia como en el tipo de reacciones de los fármacos existen pequeñas diferencias. En su mayoría las manifestaciones son leves y retroceden al suspender el medicamento. Solo el 1-3%

de los pacientes tratados deben suspender el tratamiento por efectos adversos. Las más frecuentes son:

- **Efectos gastrointestinales.** El efecto adverso más común se ha localizado en el tracto gastrointestinal, fundamentalmente náuseas, dolor abdominal, dispepsia, emesis, pérdida de apetito y diarrea.
- **Sistema nervioso central.** A nivel del sistema nervioso central los efectos suelen ser mareos, cefalea, inquietud, depresión, insomnio, somnolencia, confusión, fatiga, agitación y temblores, excepcionalmente pueden presentarse reacciones psicóticas, alucinaciones y convulsiones.
- **Reacciones dérmicas.** Durante el tratamiento con quinolonas pueden observarse reacciones cutáneas de hipersensibilidad que incluyen eritema, prurito y urticaria, las cuales son bastante infrecuentes, aunque, en general, son leves o moderadas y ceden al suspender el tratamiento. Se han descrito formas más graves, pero con una baja incidencia.
- **Alteraciones analíticas.** Pueden producir aumento transitorio de la aminotransferasa, leucopenia transitoria leve y eosinofilia, y ocasionalmente también, elevaciones del nivel de las transaminasas y neutropenia. Estas alteraciones son poco frecuentes y ceden cuando se interrumpe el medicamento.
- **Alargamiento del intervalo QT en el electrocardiograma.** Pueden ocasionar arritmias ventriculares fatales. Este efecto adverso ha sido reportado con las FQ más modernas (levofloxacino, moxifloxacino, fleroxifloxacino, trovafloxacino), y provocó la salida del mercado de grepafloxacino. Por tal motivo no deben ser aplicadas en pacientes que estén usando antiarrítmicos o que tengan antecedentes de arritmias peligrosas.
- **Tendinitis y rotura de tendones.** Se ha reportado tendinitis y ruptura de tendones con tensiones mecánicas mínimas, en pacientes bajo tratamientos con FQ, por lo que se ha sugerido el aumento de la susceptibilidad a este tipo de fenómeno asociado con estas.

# LINCOSAMIDAS

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. El mecanismo esencial de resistencia es la metilación de la adenina a nivel del ácido ribonucleico ribosomal 23S, en la subunidad 50S del ribosoma.

## Mecanismo de acción

En este grupo se encuentran dos antibióticos de importancia, lincomicina y clindamicina, siendo este último el más utilizado en la práctica clínica. La lincomicina es un producto natural de algunas especies entre las que se encuentran *Streptomyces lincolnensis*, *S. spinosus* y *Actinomyces roseolus*, siendo clindamicina un derivado semisintético. Compite con macrólidos y cloranfenicol por el sitio activo, la subunidad 50 s del ribosoma. Los ribosomas contienen dos subunidades de acuerdo a su coeficiente de sedimentación, siendo el grande (50S) formado por 30 proteínas y 2 cadenas de ARN (23S ARN y 5S ARN). Clindamicina se une a la cadena 23S. Bloquea la síntesis de proteínas, al inhibir de forma temprana la elongación de la cadena aminoacídica interfiriendo en la unidad peptidil-transferasa. Es un antibiótico bacteriostático, activo sobre microorganismos Gram positivos, anaerobios (incluido *Bacteroides fragilis*). Carece de actividad frente a bacterias Gram negativas a excepción de *Capnocytophaga canimorsus*.

## Reacciones adversas

Diarrea persistente e intensa, náuseas, vómitos, erupción cutánea, urticaria, inflamación de mucosa rectal y vaginal, elevación de transaminasas, leucopenia o neutropenia reversible; parenteral: hipotensión; IM: irritación, dolor, induración y absceso estéril; IV: tromboflebitis.

## Indicaciones terapéuticas

Infección por gram + en alérgicos a penicilina o cuando su uso es inadecuado: amigdalitis, faringitis, bronquitis, neumonía, forunculosis, ántrax, absceso de piel, acné noduloquístico o pustular, infección urinaria, otitis media, sinusitis, escarlatina, endocarditis bacteriana, osteomielitis. Coadyuvante junto con antitoxinas en difteria.