

Nuevas y viejas quinolonas.

MAGUIÑA VARGAS Ciro*; SOLARI ZERPA Lesly **

SUMMARY

Quinolones are a family of antibiotics of great importance in the management of several community and nosocomial diseases. Therefore, it is important to know the qualities of the old and new quinolones. Quinolones, as anti-infectious agents, are effective and safe and few times occurs adverse events. After 1962, when the first quinolon, nalidix acid, appeared, new generations of quinolones (fourth generation) have appeared in the market. However, we should know strictly its indications, most infectious diseases are the agents of elections, but in another cases, are drugs of second line. The objective of this review is to know better all quinolones in order to avoid the appearance of resistance due to its mal practice. In this review, we present pharmacokinetic aspects, currently indications of the fluorquinolones, the importance of new quinolones, the mechanisms of resistance, its contraindications and adverse events. (*Rev Med Hered 2002; 13: 153-160*).

KEYWORDS: Quinolones, fluoroquinolones, new quinolones.

INTRODUCCIÓN

Las quinolonas son una familia de antibióticos de gran importancia en el manejo de muchas enfermedades comunitarias y nosocomiales, por ello es importante conocer las propiedades de las antiguas y nuevas quinolonas. Desde que en 1962 se creó la primera quinolona, el ácido nalidíxico, hasta la actualidad, se han introducido al mercado nuevas generaciones de quinolonas (cuarta). Sin embargo, debemos conocer estrictamente sus indicaciones, en muchas infecciones

son los agentes de elección, pero en otros casos son medicamentos de segunda línea. La finalidad de esta revisión es conocer mejor a todas las quinolonas a fin de evitar el surgimiento de la resistencia debido al mal uso de las mismas.

En esta revisión presentamos aspectos farmacocinéticos, indicaciones actuales de las fluorquinolonas, la importancia de las nuevas quinolonas, los mecanismos de resistencia, sus contraindicaciones y efectos adversos.

* Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Departamento de Enfermedades Transmisibles y Dermatológicas Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.
 ** Médico residente de la especialidad de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Hospital Nacional Cayetano Heredia.

MECANISMO DE ACCION

Las quinolonas son agentes totalmente sintéticos bactericidas que inhiben la síntesis del DNA bacteriano. Entran a la célula a través de porinas (canales de agua de la membrana), e interfieren con la acción de la DNA girasa bacteriana (topoisomerasa II) formando complejos enzimáticos con la misma. Esto ocurre en general para gérmenes Gram negativos. Para gérmenes Gram-positivos la acción es mayoritariamente a nivel de los complejos de la topoisomerasa tipo IV (1, 2).

FARMACOCINÉTICA

La acción bactericida de las quinolonas depende de su concentración sérica. Esto se hace de manera óptima a una concentración equivalente a 30 veces el valor del CIM. En general, la mayoría de las quinolonas tienen una excelente absorción por vía oral, comparable a la endovenosa y muy buena biodisponibilidad. La ingesta de antiácidos que contienen aluminio o magnesio, o de elementos como hierro pueden afectar su absorción y por consiguiente su biodisponibilidad.

Se unen a proteínas plasmáticas en 10-40%. Se distribuyen adecuadamente a nivel de los tejidos, alcanzando concentraciones altas en: orina, riñón, bilis, tejido prostático, hueso, pulmón, bronquios, etc. También alcanzan buenos niveles en el medio intracelular, por lo cual tienen acción contra diversos organismos intracelulares (1, 2, 3, 4, 5).

El tiempo de vida media (VM) varía entre 3-15 horas, las nuevas quinolonas tienen VM más prolongadas. Por ello, la mayoría son administradas cada 12-24 horas, lo cual les brinda la ventaja de un mejor cumplimiento. Su eliminación varía de acuerdo al agente, la mayoría son eliminadas por vía renal, pero las de última generación también lo son por vía hepática. Por lo mismo, en general, se requiere corregir sus dosis en pacientes con cirrosis o depuración de creatinina <20 ml/minuto.

Aparentemente no evidencian ningún efecto sinérgico con otros agentes antibacterianos, podría haber antagonismo con rifampicina en el tratamiento de infecciones por estafilococo.

Hay interacción medicamentosa importante con teofilinas (aumentan sus niveles séricos y toxicidad), también pueden aumentar los niveles séricos de warfarina, cafeína. Puede haber hepatitis fulminante cuando se administra concomitantemente con metotrexate.

Químicamente son estructuras bicíclicas

heteroaromáticas, constituidas por un núcleo piridona-b-ácido carboxílico y un anillo aromático en posición 1; el sustituyente de mayor importancia es el grupo ciclopropil que combina favorables propiedades estéricas, especiales y de interacción electrónica exhibiendo las quinolonas que poseen este grupo una potente actividad sobre bacilos gram negativos; otros sustituyentes de importante desarrollo son los anillos bencénico mono o difluorados, que amplían el espectro de actividad y mejoran las propiedades farmacocinéticas, pero podrían estar asociados a fenómenos de toxicidad. Las posiciones 2, 3, 4, no presentan mayores variaciones. La posición 6 prácticamente define, por la presencia de flúor, a las modernas quinolonas (fluorquinolonas), sin embargo, se han sintetizado quinolonas experimentales sin flúor que presentan una interesante actividad *in vitro*. Posición 5, la presencia de grupos amino o metilo favorece algunas propiedades farmacocinéticas. Posición 8: la presencia de halógenos aumenta la actividad antianaerobia, en particular CI y F, pero se asocia a fenómenos de fototoxicidad incentivando la síntesis de compuestos sin halógenos (4, 5, 6).

Dado que el ácido nalidíxico presentaba una baja penetración intracelular, reducido espectro de actividad y que su farmacocinética sólo producía una adecuada concentración en las vías urinarias, su uso se reservó fundamentalmente para el tratamiento de infecciones urinarias no complicadas. El gran descubrimiento correspondió a la síntesis de compuestos que presentaban los sustituyentes 6- flúoro, 7- piperazinil (norfloxacin, ciprofloxacina y pefloxacina); éstos dieron origen al grupo que genéricamente se ha denominado fluoroquinolonas, 4- quinolonas o simplemente quinolonas.

Las moléculas que actualmente se consideran formalmente como quinolonas derivan de grupos químicos que incluyen las naftiridinas, piridopirimidinas, derivados de la cinolina y derivados de la quinolina. Así, son derivados de la naftiridina, entre otras muchas moléculas; ácido nalidíxico, enoxacina, tosufloxacina, trovafloxacina, gemifloxacina, etc; dentro de las piridopirimidinas, los representantes más importantes son el ácido pipemídico y el ácido piromídico; por otra parte la cinoxacina es derivada de la cinolina; mientras que la mayor parte de los nuevos antimicrobianos del grupo son derivados de la quinolina: flumequina, ácido oxolínico, ofloxacina, fleroxacina, ácido oxolínico, ofloxacina, fleroxacina, lomefloxacina, ciprofloxacina, sparfloxacina, temafloxacina, grepafloxacina, clinafloxacina, etc. se debe enfatizar que este grupo de antimicrobianos es uno de los que más avance ha presentado en la última década con el desarrollo y ensayo de miles de nuevos congéneres (4, 7-9).

Tabla N°1. Clasificación de las quinolonas.

(Adaptada de Oliphant, Quinolones: A comprehensive review)

GENERACION		Actividad antibacteriana	Indicaciones	Comentario
PRIMERA	Ac. Nalidixico	Enterobacterias	GECA	Via oral
SEGUNDA	Norfloxacin	Enterobacterias	GECA	Via oral
Clase 1	Enoxacina		ITU	
SEGUNDA	Ciprofloxacina	Pseudomonas	ITU complicada	También EV.
Clase 2	Ofloxacina	Enterobacterias	Prostatitis, gonorrea, infecciones nosocomiales.	No se recomienda para neumococo.
TERCERA	Levofloxacin **	Neumococo	Neumonía comunidad	Indicaciones
	Gatifloxacin **	Gérmeses intra-celulares *	Infecciones nosocomiales.	adicionales como clase 2-2.
	Moxifloxacin **	Enterobacterias Pseudomonas		
CUARTA	Trovafloxacin &	Estafilococo Anaerobios Enterobacterias	Infecciones intra-abdominales	Riesgo de muerte por hepatitis en ancianos

* Comúnmente llamados gérmenes atípicos, incluyen: Chlamydia, mycoplasma y legionella. Para mostrarla se recomienda lomefloxacina. No son de primera elección, los macrólidos son largamente preferidos.

** Buena actividad contra neumococo y algunas cepas de estafilococo, sobre todo metilcresinasistentes. & Retirada del mercado norteamericano por casos de muerte por hepatitis.

Tabla N°2. Actividad de nuevas quinolonas frente a *Streptococcus pneumoniae* (CIM 90 ug/ml).

	CIM 90 (ug/ml)
Trovafloxacin	0.006 - 0.25
Sparfloxacina	0.25 - 1
Ciprofloxacina	1 - 8
Grepafloxacin	0.006 - 0.5
Ciprofloxacina	0.5 - 8.0
Levofloxacin	0.25 - 2
Ciprofloxacina	1 - 8

CLASIFICACION

Hoy en día se clasifican en generaciones, cada una con distintas indicaciones y distinto espectro de acción antimicrobiano. Nótese que al inicio tenían actividad exclusiva contra gram negativos, pero conforme van avanzando las generaciones se amplía el espectro contra gérmenes intracelulares y gram positivos, llegando hoy en día incluso a la cuarta generación para cubrir anaerobios (4, 5, 9).

El miembro original del grupo, el ácido nalidíxico, de restringida actividad antibacteriana sobre enterobacterias, particularmente *Escherichia coli*, permaneció como un antibiótico útil para combatir infecciones de la vía urinaria – de uso oral – por su espectro, pobre nivel sérico y excelente concentración urinaria. Este, junto al ácido oxolínico y pipemídico, quienes demostraron además muy pobre actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*, constituyeron las quinolonas de *primera generación*, reservada para infecciones urinarias (1, 4, 5, 6). Hoy en día, son pocas las indicaciones de esta quinolonas de primera generación.

Las quinolonas de *segunda generación* se caracterizan fundamentalmente por la presencia ya constante del flúor en la posición 6 y de piperazina o metil piperazina en la posición 7 del antibacteriano. La molécula estándar de esta generación, ciprofloxacina; otros miembros de esta generación son: norfloxacina, enoxacina, pefloxacina, fleroxacin, lomefloxacina, ofloxacina y rufloxacina.

Dado que las moléculas de segunda generación presentaban una actividad sólo moderada sobre *Staphylococcus aureus* y particularmente sobre las cepas resistentes a meticilina (SAMR), donde rápidamente se describió resistencia y por otra parte desplegaban una débil actividad sobre *S. pneumoniae* y bacterias anaerobias, se sintetizó una serie de compuestos que químicamente se caracterizaron por la presencia de grupos cíclicos animados en C7, siendo importante por su frecuencia y originalidad la presencia de aminopirrolidinas y grupos azabicyclo, junto con la presencia cada vez más frecuente, de sustituciones en los radicales C5 y C8. Estos antimicrobianos representan una importante alternativa sobre *S. Pneumoniae*, incluyendo cepas resistentes a penicilina; también presentan a una mayor actividad anti estafilocócica, pero no son útiles en infecciones producidas por SAMR. Sparfloxacina, levofloxacin, tosufloxacina, gatifloxacina, pazufloxacina y grepafloxacina, son las quinolonas de *tercera generación* que presentan estas características microbiológicas, además de presentar una actividad levemente superior sobre bacterias anaerobias que sus congéneres de segunda generación.

Hay autores que señalan que trovafloxacina (retirada), clinafloxacina, sitafloxacina, gemifloxacina y moxifloxacina por su definitiva actividad anti-anaerobia, que permitiría utilizarlas en infecciones polimicrobianas como las abdominales y ginecológicas, deben considerarse como quinolonas de *cuarta generación* (1, 4, 5, 9).

Tabla N°3. Actividad in vitro de nuevas quinolonas frente a *Chlamydia pneumoniae*, *Micoplasma pneumoniae* y *Legionella pneumophila* (CIM 90 ug/ml).

	<i>Chlamydiae pneumoniae</i>	<i>Micoplasma pneumoniae</i>	<i>Legionella pneumophila</i>
Trovafloxacina	0.12	0.06	0.004
Ciprofloxacina	2	1	0.015
Claritromicina	0.06	0.03	0.030
Grepafoxacina	0.5	0.015	0.015
Ofloxacina	2.0	0.030	0.030
Claritromicina	0.015	0.015	0.030

Tabla N°4. Actividad in vitro de nuevas quinolonas frente a especies anaerobias estrictas (ug/ml).

	<i>Bacteroides sp</i>	<i>Prevotella sp</i>	<i>Fusobacterium sp</i>	<i>Clostridium sp</i>
Trovafloxacina	0.25 - 0.5	1 - 2	0.5 - 1.0	0.03 - 0.25
Sparfloxacina	2 - 8	2 - 4	0.5 - 1.0	0.06 - 0.32
Ciprofloxacina	16 - 32	4 - 32	2 - 8	0.32 - 0.5
Metronidazol	1 - 4	4 - 8	2 - 4	2 - 4

NUEVAS QUINOLONAS

Con nuevas modificaciones se logró obtener una serie de nuevas quinolonas, algunas de las cuales fueron consideradas como superquinolonas (ejemplo: trovafloxacina), pero ante la aparición de severos efectos adversos con muerte de pacientes, algunas de ellas han sido retiradas del mercado como la temofloxacina por toxicidad renal y hematológica, trovafloxacina por hepatotoxicidad y la grepafoxacina por toxicidad cardíaca.

La actividad sobre *S. pneumoniae* ha sido un gran logro en el grupo de nuevas quinolonas, reemplazando la escasa o moderada actividad patógeno de sus predecesores (Tabla N°2). Sobre patógenos respiratorios como *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila* y *Micoplasma pneumoniae*, demostraron buena actividad *in vitro* (3, 10).

Los estudios de CIM₉₀ que comparan la actividad de ellas frente a ciprofloxacina, demuestran en las primeras, un aumento hasta diez veces en su actividad antineumocócica, siendo trovafloxacina la de mejor actividad. Estos valores son independientes de la CIM de este patógeno para penicilina, resultando igualmente activas frente a cepas sensibles o resistentes (sea ésta intermedia o elevada resistencia).

Los estudios demuestran que la actividad *in vitro* de levofloxacina y sparfloxacina supera en dos veces la documentada en ciprofloxacina; grepafoxacina y trovafloxacina demuestran aún mejor actividad siendo esta 8 a 10 veces superior (ambas retiradas).

Para las especies de *Streptococcus*, las nuevas quinolonas demuestran también mejor actividad que ciprofloxacina, con CIM₉₀ entre 0.06 y 0.5 a 40 mg/ml frente a *S. Pyogenes*. Aunque, superan también a ciprofloxacina en su actividad frente a *enterococcus*, en la mayoría de los estudios *in vitro* la CIM90 oscila entre 0.25 y 8 mg/ml frente a *E. faecium* (todas cepas sensibles a vancomicina) (7, 8).

Con relación a *S. Aureus* las nuevas quinolonas han demostrado mejor actividad antibacteriana que sus predecesoras (ciprofloxacina) cuando se trata de cepas sensibles a oxacilina, mostrando una actividad superior de dos a ocho veces. Esta actividad es menor en cepas de SAMR, resistentes a ciprofloxacina.

En los bacilos gram negativos del grupo de enterobacterias, los estudios comparativos de la actividad *in vitro* de las nuevas moléculas con relación a sus antecesoras, demuestran que todas las quinolonas ensayadas poseen buena actividad frente a estos microorganismos, con excepción de cepas de *Serratia sp* y *Providencia sp* (donde demuestran escasa actividad). Pero, en general, la ciprofloxacina sigue siendo superior sobre las nuevas quinolonas, tal como se demuestra en la acción sobre la *Pseudomona aeruginosa*, donde es la primera fluorquinolona de elección.

Los restantes bacilos gram negativos no fermentadores son inhibidos por concentraciones menores de los nuevos compuestos de este grupo de antimicrobianos. En patógenos respiratorios como *H.*

Influenzae y *M. catarrhalis*, la actividad de las nuevas quinolonas es sólo ligeramente superior a sus predecesoras. Resultan igualmente activas en cepas productoras o no de b lactamasa (4,5,6,7).

Frente a *N. gonorrhoeae* las fluoroquinolonas demuestran excelente actividad *in vitro*; este grupo de nuevas moléculas permiten cubrir cepas resistentes o no a penicilina. *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *L. Pneumophila*, son inhibidas por pequeñas concentraciones de quinolonas de tercera generación, siendo cuatro veces más activa que sus predecesoras; la mayor actividad se demuestran frente a especies de legionelas (2, 11) (Tabla N°3).

En bacterias anaerobias estrictas, las fluorquinolonas disponibles son inactivas. Levofloxacin y grepafloxacin permanecen inactivas, frente a este grupo de microorganismos, trovafloxacin (retirada del mercado) en cambio tiene como su mayor ventaja su acción anti-anaerobia. Este antimicrobiano es 32 veces más activo que ciprofloxacina frente a *Bacteroides sp*, siendo bactericida a menos de 1 mg/ml en casi todas las especies anaerobias. Sparfloxacina demuestra también actividad anti-anaerobia, inferior a la demostrada en trovafloxacin. (Tabla N°4).

En el grupo de bacterias gram negativas, mantuvieron buena actividad frente a enterobacterias y no fermentadores, superaron a ciprofloxacina frente a algunos microorganismos fastidiosos, como también en su actividad frente a patógenos atípicos.

Muchas de estas ampliaron sus espectros sobre anaerobios y se usan una vez al día, ello significó un buen avance así como, también, su acción sobre gérmenes atípicos pero, se descubrió que la Trovafloxacin produjo hepatitis fulminante y muerte en muchos pacientes; por ello fue retirado del mercado en 1997 (5, 10).

USOS CLINICOS DE LAS FLUORQUINOLONAS

Las quinolonas son una familia importante de los antibióticos que desde 1980 cobraron importancia con la aparición de las fluorquinolonas, dentro de ellas ciprofloxacina, ofloxacina, norfloxacina, fluvoxamina, floxacina, entre otras; de todas ellas las 2 primeras han tenido y tienen un amplio uso clínico en diversas condiciones (1, 2, 5, 12).

Según la FDA (mayo 2000), algunas indicaciones de las quinolonas serían:

1. Infección Urinaria no complicada: Acido nalidixico,

cinoxacina, norfloxacina, lomefloxacin, enoxacina, ofloxacina, ciprofloxacina, levofloxacina, gatifloxacina.

2. Infección Urinaria complicada: Norfloxacina, lomefloxacin, enoxacina, ofloxacina, ciprofloxacina, levofloxacina, gatifloxacina
3. Infección respiratoria baja (uso limitado): Lomefloxacin, ofloxacina, ciprofloxacina
4. Infecciones piel y partes blandas: Ofloxacina, ciprofloxacina, levofloxacina, trovafloxacin (retirada).
5. Infección uretral y cervical gonocócica: Ofloxacina, trovafloxacin (retirada) (13)
6. Infección de hueso y articulación por gramnegativos: Ciprofloxacina.
7. Diarrea Infecciosa: Ciprofloxacina (14,15).
8. Fiebre Tifoidea: Ciprofloxacina (14).
9. Prostatitis: Norfloxacina, ofloxacina, ciprofloxacina, trovafloxacin (retirada).
10. Sinusitis Aguda: Ciprofloxacina, levofloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina, trovafloxacin (retirada).
11. Exacerbación aguda de Bronquitis Crónica: Levofloxacina, sparfloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina, trovafloxacin (retirada).
12. Neumonía comunitaria: Levofloxacina, sparfloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina.
13. Infección Intrabdominal: trovafloxacin (retirada).
14. Infección Ginecológica y pélvica: Trovafloxacin (retirada).
15. Neumonía Nosocomial: Trovafloxacin (retirada).

De todas las quinolonas conocidas, la ciprofloxacina es un antibiótico potente de amplio espectro, su acción se localiza a nivel intracelular y es bactericida y es uno de los antibióticos con más estudios *in vitro* e *in vivo*. Hoy en día, es un importante antibiótico tanto para el manejo de infecciones comunitarias como nosocomiales. A continuación ponemos las indicaciones de primera y segunda línea de la ciprofloxacina:

1. Fiebre tifoidea: Tratamiento oral por 10 días (mayores de 14 años)(14).
2. Portadores clínicos de *Salmonella typhi*, se usa por 30 días con eficacia que va del 80 al 100%(14).
3. Osteomielitis crónica por *Pseudomona aeruginosa* (16).
4. ITU nosocomial, ITU alto o ITU multiresistente.
5. Bartonellosis aguda, se usa vía oral o endovenosa por 10 días.
6. Otitis externa maligna por *Pseudomona aeruginosa*.
7. Uretritis gonocócica no comprometida, una dosis única de ciprofloxacina de 500 mg al día con eficacia del 99%.

8. Tuberculosis multiresistente, la dosis de ciprofloxacina varía en un gramo y medio ó 2 gramos por varios meses (17,18).
9. Fibrosis quística pulmonar complicada por *Pseudomona aeruginosa*.
10. Pie diabético se usa tratamiento combinado de ciprofloxacina + clindamicina.
11. Bronquitis crónica exacerbada grado 2, 3 ó 4 (19).
12. Otitis media crónica en niños y adultos (alternativa).
13. Cólera como droga de segunda línea (alternativa a la tetraciclina).
14. Diarrea del viajero (segunda línea).
15. Conjuntivitis y Queratitis bacteriana aguda (de segunda línea).
16. Rinoscleroma, primera elección.
17. Sepsis nosocomial, se puede combinar con otros antibióticos potentes (alternativa)

COMENTARIOS

Infecciones genitourinarias. Su indicación primaria es ITU complicada, sin embargo, debido a su extenso e indiscriminado uso incluso en ITU no complicada, se ha visto el surgimiento de resistencia hasta en 20-30 % en nuestro medio. Particularmente la ciprofloxacina, debido a su alta concentración a nivel urinario, sigue siendo de elección en este tipo de infecciones, así como en prostatitis junto a la ofloxacina (el tratamiento se debe de prolongar mínimo a 4 a 8 semanas), gonorrea e infecciones pélvicas (EPI).

Neumonía Adquirida en la Comunidad. Según las últimas guías de Manejo de Neumonía Adquirida en la Comunidad de países desarrollados, las quinolonas y especialmente la moxifloxacina figuran entre los posibles agentes de elección para el tratamiento empírico, tanto en pacientes ambulatorios como en hospitalizados. Eso es debido a su excelente espectro contra los agentes más frecuentemente involucrados como neumococo, hemophilus influenza y agentes intracelulares. Generalmente se usan en combinación con otros agentes como macrólidos o cefalosporinas. En nuestro medio no existe la misma misma prevalencia y resistencia a los viejos antimicrobianos ni la misma accesibilidad a todos los agentes, por lo cual para nosotros estas guías deben de ser analizadas críticamente y aplicadas en el contexto por ejemplo, de un paciente críticamente enfermo, o donde pudieran estar involucrados gérmenes resistentes o intracelulares, y sólo en estos pacientes se podrían usar quinolonas de última generación desde el inicio, sin embargo nosotros todavía sostenemos el uso de penicilinas, cefalosporinas vía oral y tetraciclinas o macrólidos para pacientes con neumonía comunitaria que no necesiten hospitalizarse.

Adicionalmente para el manejo de otras infecciones respiratorias como sinusitis y bronquitis no deben ser usados como agentes de primera elección por la posibilidad de aparición de resistencia. Nosotros recomendamos su uso sólo en casos de infecciones persistentes y severas.

Infecciones de piel y partes blandas. Ha habido en los últimos años publicaciones comparando las nuevas quinolonas (levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina) para el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas, si bien han demostrado efectividad, para nosotros, los viejos antibióticos todavía son buenas alternativas como las penicilinas semisintéticas antiestafilocócicas (oxacilina, dicloxacilina, cloxacilina, etc.), las cefalosporinas de primera generación (cefadroxil, cefradina, cefalexina, etc.) y la clindamicina, dado que en nuestro medio donde hay baja prevalencia de MRSA en la comunidad, por ello no está justificado el uso de las nuevas quinolonas en este tipo de infecciones, salvo en pie diabético, donde debe darse combinado por ejemplo ciprofloxacina más metronidazol.

Tuberculosis Multidrogo-resistente. Es uno de los agentes de elección para el tratamiento empírico, la ciprofloxacina y la ofloxacina están incluidas en los regímenes estandarizados de retratamiento del Programa de Control de TBC.

Otra fluorquinolona importante, es la Ofloxacina que sirve también para infecciones urinarias y gonorrea, pero su utilidad mayor es en prostatitis aguda y crónica a dosis de 400 a 600 mg/día con eficacia de un 60-70%. En brucellosis, la combinación de ofloxacina y rifampicina por 6 semanas es otra buena alternativa (20). En la enfermedad inflamatoria pélvica, se emplea ofloxacina + clindamicina u ofloxacina + metronidazol. En la Lepra Lepromatosa, la ofloxacina sola o combinada con clofazimina más dapsona ha sido probada con éxito en dichos pacientes (21).

Su uso en niños ha sido cuestionado debido a que en animales causaba problemas de desarrollo en el cartílago. Ante este efecto potencial de las quinolonas durante varios años se empleo poco en niños, pero la amplia experiencia con el uso del ácido nalidíxico en niños sin ningún efecto en las articulaciones; motivó que en los últimos años las fluorquinolonas se están empleando cada vez más en niños escolares y pre-escolares con buenos resultados (5, 7, 9, 11, 22).

En gestantes, las fluorquinolonas están en la categoría "C" de la FDA; es decir, sólo se deben usar

en condiciones de emergencias. Sin embargo, hay algunos estudios que presentan pacientes gestantes del primer semestre recibieron diversas quinolonas sin saberlo y los problemas maternos o pre-natales no fueron importantes en los recién nacidos ni en las madres (1, 7, 8).

RESISTENCIA A LAS QUINOLONAS

Con el uso inadecuado de las quinolonas, han comenzado a presentarse resistencia de diversos germen a las diversas quinolonas, por ello es importante racionalizar su uso. Hasta el momento la resistencia bacteriana mayoritariamente descrita ha sido a través de mutaciones cromosómicas y no de plásmidos. Además, existe resistencia cruzada que generalmente es entre la misma clase (1, 4, 5, 7, 8, 9).

Los mecanismos para la resistencia son a nivel de modificaciones de la DNA-girasa, disminución del número de porinas en la membrana y de un sistema de eflujo que saca la droga fuera de la célula.

Lamentablemente, la resistencia puede aparecer rápidamente, incluso durante un curso de tratamiento.

CONTRAINDICACIONES

El embarazo y lactancia contraindican el uso de quinolonas por la teórica posibilidad de toxicidad a nivel del cartílago articular fetal (artropatía). Sin embargo, su uso en pediatría cada vez se está incrementando más, sobre todo para infecciones óseas, para niños con fibrosis quística e Infecciones Intranosocomiales severas, entre otras.

Por la posibilidad de prolongación del intervalo QT, la moxifloxacina y la esparfloxacina no se recomiendan en pacientes que tengan predisposición a arritmias.

No son agentes recomendados para Infecciones del Sistema Nervioso Central debido a su baja penetración, aunque últimamente se ha usado con éxito la gatifloxacina en meningitis bacteriana de niños.

Las quinolonas en general tienen pocos efectos adversos, producen molestias leves, gastrointestinales, hematológicas, hepáticas, etc. Hay que tener cuidado de usarlo en pacientes con asma por aumentar el nivel de teofilina, así mismo, el uso de antiácidos que contienen hidróxido de aluminio disminuye la absorción de las quinolonas; en cambio los bloqueadores H₂ no causan dicho problema y en pacientes con convulsiones pueden agravarse, por ello no deben asociarse las quinolonas.

Correspondencia:

Dr. Ciro Maguiña.
Instituto de Medicina Tropical "Alexander von Humboldt". Universidad Peruana Cayetano Heredia.
Av. Honorio Delgado s/n Urb Ingeniería. San Martín de Porres. Lima, Perú.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Maguiña C, Bisso A. Quinolonas. Revista Medicina al día 1988.
2. Boswell F, Wise R. Advances in the macrolide and quinolones. Infectious Disease Clinics of North America 1998; 12(3): 647-668.
3. Eliopolus G, Eliopolus T. Activity in Vitro of the Quinolones. Quinolones Antimicrobial Agents Chemotherapy. 2º ed., Chapter 18, 1993. pp:164-182
4. O'Donnell J, Steven P. Fluorquinolones. Infectious Disease Clinic of North America 2000; 14(2): 489-513.
5. King, D, Malone R, Lilley S. New Classification and Update on the Quinolone Antibiotics. Family Physician 2000; May: 1-9.
6. Mella S, Acuña G, Muñoz M, Perez C, et al Quinolonas: Aspectos generales sobre su estructura y clasificación. Revista Chilena de Infectología 2000; 17(1):53-66.
7. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill-Livinstone, 2000. pp: 404 - 23.
8. Hooper DC. New uses for new and older quinolones and the challenge of resistance. Clin Infect Dis 2000; 30:243-54.
9. Quinolones: A comprehensive review. American Family Physician 2002; 65(3):455-464.
10. Trucco A. Aspectos microbiológicos de las nuevas quinolonas: Levofloxacina, Sparfloxacina, Trovafloxacina y Grepafloxacina. Revista Chilena de Infectología, 2000; 17(1):67-72.
11. Patrick C. Use the fluorquinolones as prophylactic agents in patients with neutropenia. Pediatrics Infectious Diseases 1997; 16(1):135-139.
12. Quinolones. Bulletin Treatment of Genital Chlamydial Infections with Ciprofloxacin or Ofloxacin. Vol (5) N°1, 1989; 1 - 4.
13. Drugs for Sexually transmites diseases. The Medical Letter, Vol 37(Issue 964), 1995; 117-120.
14. Gotuzzo E, Seas C, Echevarria J, Ruiz R, et al. Oral Ciprofloxacin in the Treatment of Cholera. Drugs 1995; 49 (Supp.2): 451-453.
15. Nord C. Effect of Quinolones on the Human Intestinal Microflora. Drugs 1995; 49(Suppl 2): 81-85.
16. Zavala Trujillo I, Valladares G. Ciprofloxacin in the treatment of Chronic Osteomyelitis in Adults. Drugs 1993; (Suppl 3), 45: 454 - 455.

17. Tran Tinh H, Bethell D, Nguyen Thi T, Wain J. Short Course of Ofloxacin for Treatment of Multidrug-Resistant Typhoid. *Clinical Infectious Diseases* 1995; 20: 917-923.
18. Ruiz-Serrano-MJ, Alcalá L, Martínez L, et al. In vitro Activities of Six fluorquinolones against 250 Clinical Isolates of *Mycobacterium tuberculosis* Susceptible or Resistant to First-Line Antituberculosis Drugs. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000; 44(9):2567-2568.
19. Rayner C, Tilotson G, Cole J, Wilson R. Efficacy and safety of long-term ciprofloxacin in the management of severe bronchiectasis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1994; 34: 149-156.
20. Akova M, Uzun O, Akalin H, Hayran M, Unal S, et al. Quinolones in Treatment of Human Brucellosis: Comparative Trial of Ofloxacin-Rifampicin versus Doxycycline-Rifampin. *Antimicrobials Agents and Chemotherapy* 1993; 37(9):1831-1834.
21. Ji B, Perani E, Petinom C, et al. Clinical Trial of Ofloxacin Alone and in combination with Dapsone plus Clofazimine for Treatment of Lepromatous Leprosy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1994; 38(4): 662-667.
22. Schaad R, Wedgwood J, et al. Ciprofloxacin as a first-line treatment in patient with cystic fibrosis. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1997; 16(1):106-111.