

Quinolonas y terapia antimicrobiana

Dra. LILIAM CORDIÉS JACKSON,¹ Dr. LOONEY ANDRÉS MACHADO REYES² Y Dra. MARÍA LILIAM HAMILTON CORDIÉS³

RESUMEN

Se revisan las características químicas y el mecanismo de acción de las quinolonas y se hace hincapié en las fluoroquinolonas. Se comentan los aspectos más importantes en relación con su actividad *in vitro*, así como sus características farmacológicas más importantes. Se señalan las indicaciones más frecuentes y se especifican en algunos casos las dosis y las vías de administración. Se reseñan los efectos adversos más comunes y se hace una breve revisión de algunas de las nuevas quinolonas en fase de experimentación.

Descriptor DeCS: QUINOLONAS/farmacocinética; QUINOLONAS/ efectos adversos; QUINOLONAS/ uso terapéutico; RESISTENCIA MICROBIANA A LAS DROGAS/ fisiología.

INTRODUCCIÓN

La quimioterapia antimicrobiana comenzó en los años treinta con las sulfonamidas, durante las 5 décadas siguientes se han producido grandes cambios, tanto en los tipos de infecciones observadas como en la susceptibilidad y resistencia de los gérmenes, lo que ha producido una incesante búsqueda de alternativas terapéuticas cada vez más efectivas. Sin duda alguna, la terapéutica antimicrobiana se ha visto fortalecida con la aparición de las quinolonas, las cuales añaden a su baja toxicidad, un amplio espectro de actividad.^{1,2} El primero de estos compuestos fue el ácido nalidíxico que es una 1,8 naftaridina, aislada en 1962 por *Leshea* y *colaboradores*.³

Descubierto al azar, en plena síntesis de cloroquina, el ácido nalidíxico desplegó actividad en contra de algunos aerobios gramnegativos, por lo que comenzó a utilizarse en el tratamiento de infecciones urinarias.^{3,4} El descubrimiento de que los cambios en la estructura química de este grupo de compuestos, modificaba de manera importante su actividad antimicrobiana, permitió sintetizar otros compuestos de esta familia hasta llegar a las nuevas quinolonas; estos nuevos agentes contienen un átomo de flúor que les confiere actividad contra

especies grampositivas, como los *estafilococos* y un anillo piperacínico que amplía su espectro de actividad contra especies gramnegativas aerobias y *Pseudomonas aeruginosa*.^{1,5,6}

En el presente artículo se comentan las características más importantes de las quinolonas y se hace énfasis en su mecanismo de acción, su espectro clínico y sus efectos adversos.

CLASIFICACIÓN

Se reconocen en el momento actual 2 grandes grupos de quinolonas: las 4 quinolonas y las 6 fluoroquinolonas⁶ (cuadro 1 y fig.).

Entre las 4 quinolonas se encuentran el ácido nalidíxico y otras con características similares a éste: ácido oxonílico, ácido pipemídico, ácido piromídico, cinoxacín y acroxacín. Las 6 fluoroquinolonas son compuestos derivados del ácido nalidíxico que difieren de éste por la presencia de un átomo de flúor en el anillo 6 de la molécula, lo cual transforma las propiedades de estos compuestos, amplía su espectro bacteriano y limita los efectos adversos.^{6,7} Entre las 6 fluoroquinolonas se distinguen 3 grupos:

¹ Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesora Auxiliar.

² Especialista de I Grado en Medicina Interna.

³ Especialista de I Grado en Neurofisiología.

Primer grupo: son compuestos monofluorados cuyo prototipo es la flumequine con un espectro más limitado.⁶

Segundo grupo: también conocido como 6 fluoro-piperacínico, porque se le añade a su molécula un anillo piperacínico, con lo cual su espectro de actividad es más amplio, puede utilizarse contra especies gramnegativas aerobias y *Pseudomona aeruginosa*. Pertenecen a este grupo el norfloxacin, ciprofloxacín, el enoxacín, ofloxacín y hemefloxacín, entre otros.^{6,8,9}

Tercer grupo: está constituido por compuestos pre-fluorinados con lo que se garantiza una excelente penetración hística, de éstos el más extensamente estudiado es el floroxacín, comercializado en 1993 con una larga vida media que permite la administración de una dosis única diaria.^{9,10}

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo o los mecanismos mediante los cuales las quinolonas ejercen su acción, son aún motivo

CUADRO 1. Clasificación de las quinolonas

| | |
|-------|------------------|
| 1 - 4 | Quinolonas |
| | Ác nalidíxico |
| | Ác oxonfílico |
| | Ác pipemídico |
| | Cinoxacín |
| | Acrosoxacín |
| 2 - | Fluoroquinolonas |
| | 1er. grupo |
| | Flumequine |
| | 2do. grupo |
| | Norfloxacín |
| | Ciprofloxacín |
| | Enoxacín |
| | Ofloxacín |
| | Lomefloxacín |
| | 3er. grupo |
| | Floroxacín |

de discusión.^{1,6,11,15} De modo general se acepta que la acción bactericida de las quinolonas puede lograrse por:

- a) Penetración del compuesto en el citoplasma celular.
- b) Inhibición de la girasa del DNA bacteriano.
- c) Inhibición en la síntesis de replicación del DNA.

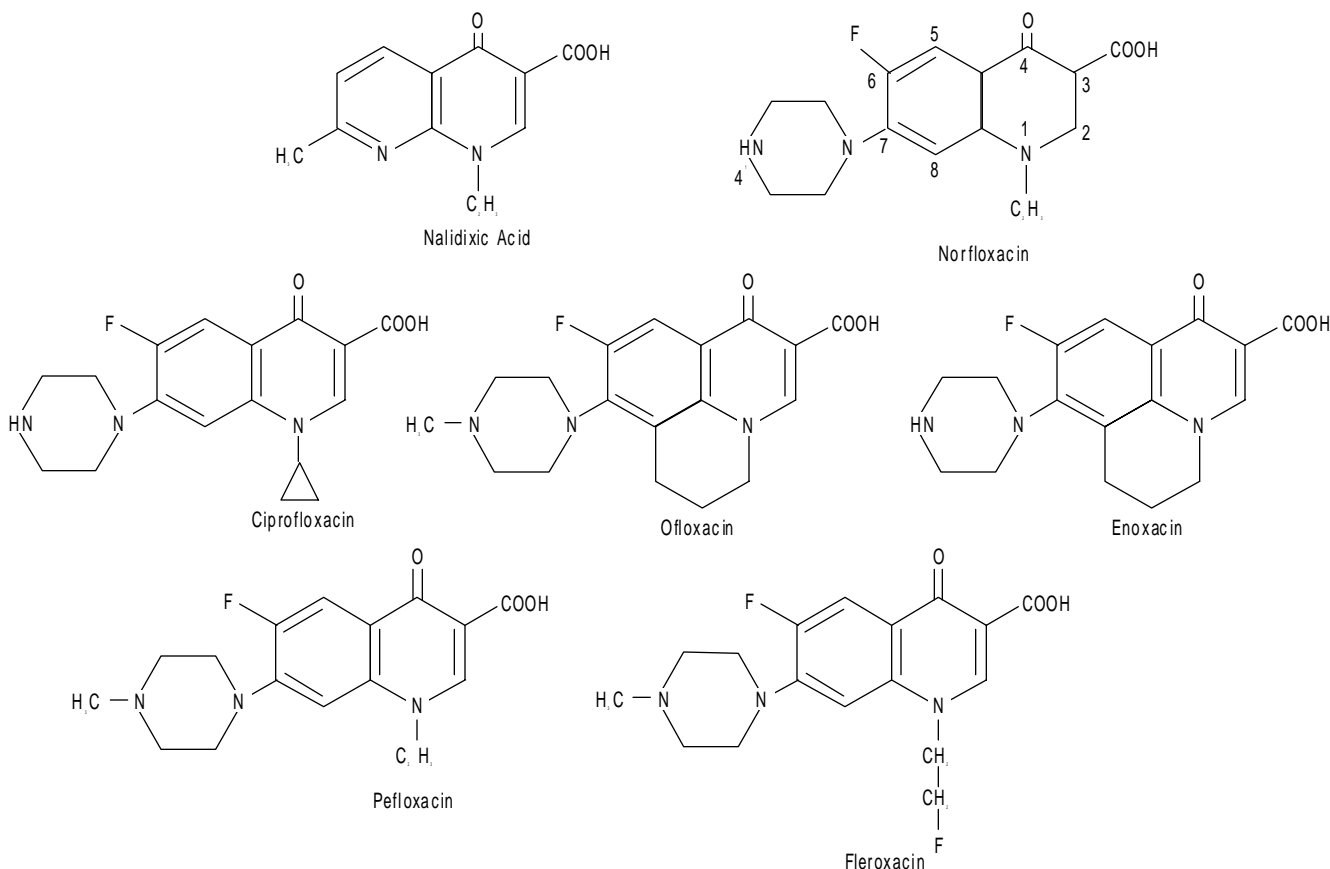


Fig. Estructura química del ácido nalidíxico y las quinolonas.

d) Inducción de una reacción de alarma y efectos deletéreos sobre la estructura celular y bioquímica de la bacteria.

El primer requisito para que un antibiótico pueda ejercer su acción bactericida, es la penetración de éste en el citoplasma bacteriano, bien sea por difusión pasiva o transporte activo.¹⁵

Las bacterias siempre confrontan un gran problema topológico por contener un cromosoma que se compone de un DNA de doble filamento de 1 300 Fm de longitud (la bacteria promedio sólo mide 2 Fm de longitud). Estos filamentos se enrollan formando Agiros o dominios@ (fig.). Cada uno de estos dominios está ligado a un centro de DNA y el tamaño de cada uno se ve reducido por estar amarrado fuertemente desde el comienzo del supergiro que se produce en contra de la dirección normal del estado helicoidal del DNA.¹¹

La girasa del DNA es una fosfoisomerasa II con cuatro subunidades.⁸ Las quinolonas se ligan específicamente a las subunidades A de la girasa y excepcionalmente a la B y cuando esto ocurre quedan sin sellar 2 roturas en el DNA. Es conocido que cuando el DNA contiene interrupciones, éstas pueden actuar como señales conductoras del proceso de exonucleosis.^{11,14} Una vez que las quinolonas se fijan a la girasa, pueden ampliarse las mencionadas roturas que se convierten en brechas permanentes de doble filamento, se produce de esta manera, una inhibición en la síntesis de replicación del DNA bacteriano.¹⁵

Una característica particular de las 4 quinolonas es producir en la bacteria la llamada reacción de alarma (SOS Response); la cual consiste en la inducción de una síntesis no replicante de DNA e inhibición de la división celular sobre toda la filamentación; una vez producida esta reacción, lo que decide la recuperación o la destrucción de la célula es la concentración y el tiempo de exposición del DNA al agente tóxico; se ha comprobado que todas las 4 quinolonas pueden desencadenar esta reacción seguida de muerte celular y por ende, una efectiva acción bactericida.^{6,7,15,16}

RESISTENCIA A LAS QUINOLONAS

Poco después de que se comenzara a usar el ácido nalidíxico en los comienzos de la década del 60, apareció rápidamente la resistencia de las bacterias a éste y se demostró que el mecanismo de tal resistencia era la alteración a nivel de la girasa del DNA (A ó B).^{8,17}

Otro mecanismo de resistencia reconocido a las quinolonas, pero también a los betalactámicos, tetraciclinas y cloranfenicol, es la disminución de la permeabilidad de la membrana celular por reducción en las porinas de dicha membrana, lo que trae por consecuencia una baja penetración intracelular del antibiótico y un aumento de la concentración mínima inhibitoria (CMI).¹⁸⁻²⁰

En rarísimas ocasiones las 4-quinolonas se ven afectadas por una resistencia mediada por plásmidos.^{7,19}

En términos generales, es muy rara la resistencia monofásica a la ciprofloxacina, enoxacina, norfloxacina y ofloxacina y aparece en 10^9 - 10^{10} bacterias.¹⁹

La alteración de la girasa del DNA hace que aumenten las concentraciones inhibitorias mínimas de bacterias, pero tales incrementos por lo común llegan a niveles de 1 Fg/mL, nivel que puede obtenerse en la sangre con ciprofloxacina y ofloxacina, y es mucho menor que las concentraciones de todos los nuevos agentes en orina.⁷ En el laboratorio es posible producir bacterias altamente resistentes por subcultivos seriados de ellas en presencia de concentraciones crecientes de cualquiera de las fluoroquinolonas.^{7,19} En la clínica, las cepas resistentes se han observado en varios tipos de sepsis, sobre todo del tracto respiratorio.^{20,21} El cuadro 2 agrupa las bacterias que con mayor frecuencia han desarrollado resistencia.

CUADRO 2. Resistencias a las quinolonas: bacterias frecuentes

| MÁS FRECUENTES |
|--|
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| <i>Stafilococo aureus</i> (meticilín-resistente) |
| <i>Stafilococo epidermidis</i> |
| OTROS |
| <i>Escherichia coli</i> |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> (mutlirresistente) |
| <i>Neisseria gonorrhoea</i> |
| <i>Helicobacter pilori</i> |
| <i>Campilobacter jejuni</i> |
| <i>Corinebacterium jeikeium</i> |
| <i>Serratia marcescens</i> |
| <i>Enterobacter cloacae</i> |
| <i>Micobacterium tuberculosis</i> |
| <i>Brucella melitensis</i> . |

ACTIVIDAD IN VITRO

El espectro de la actividad *in vitro* de las quinolonas ha evolucionado considerablemente desde la aparición del primer miembro de dicho grupo, el ácido nalidíxico, que posee una gama esencialmente limitada de actividad contra algunas especies gramnegativas.^{1,7,8} En general, las quinolonas son muy eficaces *in vitro* contra

muchas enterobacterias y bacilos gramnegativos, tales como *Neisseria gonorrhoeae*, *meningitidis* y *Moraxella*,²² también son activas contra la *Pseudomona aeruginosa*, si bien pueden ser menos activas contra otras especies de *Pseudomonas*.^{7,8}

Se ha demostrado que algunos de estos compuestos (norfloxacín, enoxacín) son muy activos contra el *Staphylococcus aureus* y otras cepas de *Staphylococcus*, también en algunas especies de *Streptococcus* y *Enterococcus*.⁸ Barry y col,²³ demostraron que la levofloxacina es 2 veces más activa que la ofloxacina contra algunas cepas de *Streptococcus pneumoniae*, otras de *Staphylococcus aureus* *meticillín resistente*, cepas de *N. Gonorrhoeae penicillum resistente* y algunas variedades de *H. influenzae*.

Algunas fluoroquinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina) son muy activas *in vitro* contra distintos tipos de *mycobacterias* (*tuberculosis*, *avium complex*, *fontuitum leprae*); también frente a patógenos del tracto gastrointestinal, incluyendo la *E. coli*, algunas especies de *Salmonellas* y *Shigellas*, la *Yersinia enterocolítica* y el *Campylobacter jejuni*.⁸

Ciprofloxacina, ofloxacina, temafloxacina y otras 6 fluoroquinolonas son activas contra la *Clamidia tracomatis* y algunas especies de *Legionellas*, el nivel de susceptibilidad de la *Legionella pneumophilia* a las quinolonas es elevado, por ejemplo la CMI de ciprofloxacina puede ser en estos casos hasta de 0,01 mg/L en medio líquido y hasta 0,4 mg en el sólido. Entre los gérmenes anaerobios, los miembros del grupo *Bacteroides fragilis*, son los más resistentes a la mayoría de las quinolonas.

FARMACOLOGÍA

Las quinolonas fluorinadas se absorben rápidamente por vía oral. Las concentraciones séricas más altas, aparecen entre 1 ó 2 horas cuando el fármaco se ingiere en ayunas, o 2 horas después de un alimento;⁸ absorben por igual el fármaco los sujetos normales, los individuos en estado crítico y los ancianos, pero puede haber retraso en la concentración máxima en los ancianos y en los pacientes con gran deterioro de la función renal.^{8,24} La vida media de eliminación terminal en suero, varía para los diferentes preparados entre 3 horas para la norfloxacina, 4 horas para la ciprofloxacina y hasta 6 horas para la pefloxacina.^{6,9,22}

Casi todas las quinolonas se distribuyen ampliamente en tejidos y líquidos corporales, así como dentro de las células. Son capaces de lograr concentraciones

intracelulares muy altas: la ciprofloxacina alcanza de 4 a 7 veces más dentro de los neutrófilos humanos que en los niveles extracelulares, mientras que en el caso de la norfloxacina los niveles en los leucocitos polimorfonucleares se duplican. En vísceras como pulmón, hígado, corazón y próstata las concentraciones del fármaco exceden la de CIM; también en hueso, saliva, mucosas nasales y epitelio bronquial, sus CIM son elevadas, de ahí su eficacia en las sepsis a este nivel.²⁴

Casi todas las fluorquinolonas se excretan por el riñón, básicamente por secreción tubular; algunas como la pefloxacina se elimina por el hígado y la ciprofloxacina, que se encuentra disponible en preparados, tanto para uso oral como parenteral, puede además eliminarse por vía transintestinal.²⁵

La presencia de otras drogas puede alterar el perfil sérico de las quinolonas, tal es el caso de los antiácidos como el hidróxido de aluminio, que reduce la absorción, tanto de la ciprofloxacina como de la ofloxacina. La metoclopramida eleva precozmente los niveles máximos séricos de la ciprofloxacina; los bloqueadores H₂ inducen cambios similares observados con la ingestión de alimentos y la teofilina y la enoxacina inhiben mutuamente su eliminación metabólica si se administran a la par.²⁴

INDICACIONES

Se reconoce que desde el punto de vista clínico, el gran valor que encierran estos antibióticos es su amplio espectro bactericida, una buena absorción en el tracto gastrointestinal, una distribución hística excelente y una baja incidencia en reacciones adversas, su uso se recomienda en:

INFECCIONES URINARIAS

Las nuevas quinolonas son excelentes para el tratamiento de las infecciones urinarias, porque inhiben gérmenes como las *Enterobacterias* y la *P. aureginosa*, así como otros microorganismos resistentes a los betalactámicos, aminoglucósidos y trimetropín, además, la droga aún con la función renal comprometida alcanza niveles óptimos por prolongados períodos, lo cual disminuye el riesgo de resistencia espontánea.^{6,7,22} El tratamiento de la cistitis aguda con dosis única de ciprofloxacín, ofloxacín o fleroxacín, es capaz de erradicar la bacteriuria en el 86 al 93 % de los pacientes.

En la sepsis urinaria complicada, las infecciones nosocomiales de vías urinarias y las pielonefritis, tam-

bién se recomiendan con buenos resultados, sin embargo, no es aconsejable utilizarlas como terapia crónica en sujetos con litiasis o como profilaxis en las uropatías obstructivas, porque en estas situaciones surge rápidamente resistencia.

La ciprofloxacina a razón de 100 mg diario, la ofloxacina a dosis de 300 a 600 mg por día, se recomiendan para el tratamiento de las prostatitis agudas, que generalmente son producidas por *E. coli*. En el caso de las prostatitis crónicas, las recaídas se producen por reinfección de *Pseudomonas aeruginosa* o *Enterococos*, por tanto hay mayores posibilidades de fracaso terapéutico.

ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

Aunque la mayoría de las enfermedades de transmisión sexual que son causadas por bacterias, pueden ser tratadas hoy día con efectividad, las quinolonas resultan de gran utilidad contra la gonorrea, porque la prevalencia de cepas resistentes de *Neisseria gonorrhoeae* se ha incrementado como resultado de cepas productoras de penicilinas, cepas con resistencia mediada cromosómicamente a las penicilinas o las tetraciclinas, o cepas con resistencia mediada por plásmido a las tetraciclinas.²⁶

La ciprofloxacina y la fleroxacina administradas por vía oral son altamente efectivas como monoterapia en la gonorrea.²⁶ La infección causada por la *Haemophilus ducreyi* (conocida también como chancroide) se consideraba refractaria al tratamiento, dado que requiere una terapia prolongada.⁷ Las nuevas quinolonas y la ciprofloxacina en particular, son muy efectivas para combatir el chancroide, pues producen mejoría clínica sin falla alguna.^{7,8}

Para las infecciones por *Chlamydia trachomatis* ninguna de las quinolonas actuales son eficaces.⁸ Con ciprofloxacina se obtienen menores tasas de curación de la uretritis por *Chlamydia*, que las obtenidas con doxiciclina. Con ofloxacina y norfloxacina tampoco se ha logrado una buena respuesta.

INFECCIONES RESPIRATORIAS

Cada día es más generalizado el uso de quinolonas en las infecciones del tracto respiratorio, tanto el superior como el inferior, porque estos agentes llegan a alcanzar concentraciones excelentes en el tejido bronquial y el esputo, además de poseer buena actividad *in vitro* contra la mayoría de los patógenos respiratorios.²⁵ Casi

todas las quinolonas (ciprofloxacín, ofloxacín, perfloxacín, fleroxacín, etc.) tienen actividad contra los bacilos gramnegativos productores de neumonías y bronconeumonías; entre los más sensibles se encuentran: el *H. influenzae*, *Moxarella catarralis*, algunas especies de *Legionella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *E. coli* y *S. aureus*.²⁷

En las infecciones del tracto respiratorio superior (otitis, sinusitis) las quinolonas no constituyen fármacos de primera línea y como tratamientos inicial son más apropiados los betalactámicos y los macrólidos; sin embargo, estos agentes y en particular la ciprofloxacina, pueden ser muy valiosos para el tratamiento de la otitis maligna externa del diabético, producida por *Pseudomonas aeruginosa*, se utiliza en combinación con la rifampicina o algunas penicilinas antipseudomonas.^{8,28}

En las infecciones de las vías respiratorias inferiores (bronquitis purulentas, exacerbaciones agudas de las bronquitis crónicas y neumonías, las quinolonas son alternativas para utilizar con otros agentes. La ciprofloxacina comparada con el ceftriaxone en el tratamiento de pacientes hospitalizados con neumonías adquiridas en la comunidad, demostró ser eficaz en la erradicación del *Streptococcus pneumoniae* en el 91 % de los pacientes.²⁹ Otras quinolonas (enoxacina, ofloxacina y fleroxacina) han arrojado también resultados alentadores.

Las nuevas quinolonas, en particular las de uso parenteral, pueden ser de gran valor en el tratamiento contra la neumonía adquirida en el hospital, dado que en este tipo de neumonía, las bacterias aeróbicas gramnegativas (*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Serratia*), casi siempre están presentes. El amplio sinergismo de estos agentes facilita en estos casos su uso como terapia complementaria con otros antibióticos (cefalosporinas, aminoglucósidos, betalactámicos, etc.).²⁹

El tratamiento de fibrosis quísticas con quinolonas debe limitarse a la ciprofloxacina en los mayores de 14 años; la dosis recomendada es de 750 mg 2 veces al día durante un tiempo no mayor de 2 semanas, porque de lo contrario se facilita el desarrollo de resistencia en algunas bacterias.^{6,8,25}

INFECCIONES GASTROINTESTINALES

El antimicrobiano ideal para combatir las infecciones entéricas bacterianas debe poseer las siguientes cualidades:

1. Desplegar una buena actividad contra todos los patógenos bacterianos.

2. Baja frecuencia de resistencia entre estos patógenos.
3. Presentar un potencial reducido al desarrollo de resistencia mediada para plásmidos.
4. Alcanzar altos niveles de la droga en el intestino tras la administración por vía oral.
5. No modificar la microflora intestinal.

Las fluoroquinolonas poseen muchas de estas propiedades, pues se absorben bien tras una administración por vía oral, producen altas concentraciones intraluminales en el tejido, los macrófagos y el intestino, pero además tienen grandes volúmenes de distribución con vidas medias de larga duración. Están indicados en las fiebres entéricas: tifoidea y paratifoidea, la shigellosis, la diarrea enterotoxigénica causada por *E. coli*, el cólera, la diarrea del viajero y la colitis asociada a los antibióticos por *Clostridium difficile*, así como el *Campylobacter pylori* y la *Yersinia enterocolítica*.^{27,30}

La norfloxacin, la ciprofloxacina y la ofloxacina se recomiendan en la diarrea por *Shigella*, por *E. coli toxigena* y por *Salmonella*.⁸ La norfloxacin y la ciprofloxacina pueden eliminar el estado portador crónico de la *Salmonella*. En estos casos se recomienda la dosis de 400 mg 2 veces al día, aun en presencia de colecistitis, durante 28 días, mientras que la dosis de ciprofloxacina en estos casos es de 750 mg 2 veces al día, también durante 28 días.^{6,8,9}

INFECCIONES DE PIEL Y PARTES BLANDAS

Si bien es cierto que los antimicrobianos de primera línea para las infecciones cutáneas por *Estafilococos* y algunas cepas de *Streptococos*, siguen siendo los betalactámicos, las fluoroquinolonas constituyen una alternativa terapéutica. La ciprofloxacina en dosis de 750 mg 2 veces al día se recomienda en infecciones mixtas: úlceras de decúbito, abscesos subcutáneos por gramnegativos aerobios. Así también, aunque la concentración inhibitoria mínima de *Estafilococos* y *Pseudomonas aeruginosa* aumenta en ocasiones durante la terapia, este factor no ha sido asociado con falla clínica.^{7,20}

OSTEOMIELITIS

El tratamiento de pacientes con osteomielitis, en especial producida por bacilos aeróbicos gramnegativos, es difícil, independientemente de que la infección haya sido asociada con un dispositivo protésico o si ésta simplemente envuelve hueso nativo.³⁰ En muchas ocasio-

nes no se puede anticipar con exactitud cuál es el agente causal, es decir si es un grampositivo o gramnegativo, y si es aerobio o anaerobio; no se debe olvidar que no son todos los antibióticos los que penetran en el hueso y que estos pacientes son tributarios de una terapia antimicrobiana prolongada, lo cual favorece el desarrollo de resistencia.³⁰

Se ha demostrado que la ciprofloxacina y la ofloxacina alcanzan concentraciones terapéuticas en el hueso después de su administración por vía oral.^{15,31} Estas quinolonas, además, son útiles en las infecciones de la esternotomía por *S. epidermidis* y *S. aureus* resistentes a la metilicina.⁸ La pefloxacina, en monoterapia o en combinación con otros antibióticos, también se ha utilizado en individuos con osteomielitis crónica con buenos resultados.³⁰

OTRAS INDICACIONES DE LAS QUINOLONAS

Se ha estudiado la prevención de infecciones con ciprofloxacina y norfloxacin administradas por vía oral como agentes profilácticos en pacientes granulopénicos.^{9,31} Se ha recomendado en pacientes neutropénicos con eventos febriles iniciar tratamientos con ciprofloxacina endovenosa en combinación con aminoglucósidos o betalactámicos.⁷

Las nuevas quinolonas no se han recomendado en el esquema de la terapia empírica en las meningitis; su valor potencial puede residir en su actividad contra bacilos aerobios gramnegativos que son resistentes a otros antibióticos, por lo que en estos casos su uso debe reservarse para las meningitis por organismos aeróbicos multirresistentes gramnegativos.³¹ Particularmente la ciprofloxacina y la ofloxacina, han demostrado ser eficaces en el tratamiento de pacientes infectados por microbacterias tuberculosis, *M. avium complex*, *M. leprae* y *M. fortuitum*.^{31,32}

La ciprofloxacina en dosis de 750 mg a 1 000 mg y la ofloxacina a razón de 800 mg por día en combinación con otras drogas tuberculostáticas, ha demostrado efectividad en portadores de *M. tuberculosis* que han hecho resistencia o intolerancia al tratamiento convencional, así como también en las infecciones por *M. avium complex* en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.³²

El uso profiláctico de las quinolonas se recomienda en sujetos neutropénicos que reciben quimioterapia o después del de *S. aureus* resistente a la metilicina, en sujetos hospitalizados y trasplante de médula ósea, también para eliminar el estado de portador en vías nasales del personal del nosocomio.³⁰

EFFECTOS ADVERSOS E INTERACCIONES

En general las quinolonas son bien toleradas, las náuseas, la diarrea, los vómitos, la dispepsia y otros síntomas similares son los efectos secundarios que se reportan más frecuentemente; la colitis pseudomembranosa ha sido observada en muy raras ocasiones.⁶ La neurotoxicidad se refleja por mareos, cefalea, inquietud, depresión, insomnio y somnolencia, excepcionalmente pueden presentarse reacciones psicóticas, alucinaciones y convulsiones de tipo gram mal.

Normalmente estas reacciones comienzan después de pocos días de iniciado el tratamiento y desaparecen al suspender el medicamento.^{6,30,31} Los pacientes de edad avanzada y aquéllos con daño del sistema nervioso central (Ej. epilepsia) son susceptibles a estas complicaciones, por lo que se recomienda administrar el fármaco bajo estrecha vigilancia y no usar dosis extremadamente altas.³⁰

Las reacciones de hipersensibilidad incluyen eritema, prurito, urticaria y son bastante infrecuentes.⁶ Aunque la toxicidad renal no es un hallazgo frecuente se ha informado la cristaluria de individuos que recibieron dosis altas (1 600 mg) de norfloxacin.⁹ Con todos estos compuestos se han señalado reacciones de fotosensibilidad cutánea, que son raras con la norfloxacin y la ciprofloxacina.^{9,31}

La artropatía en las especies animales juveniles, es una forma de toxicidad que se ha observado en todas las quinolonas.⁶ Esto ha acondicionado que se contraindiquen en niños y adolescentes, así como en el embarazo y la lactancia.⁶⁻⁸

En algunos animales la pefloxacin indujo disminución del proceso de espermatogénesis con o sin atrofia testicular.⁶ Algunas quinolonas producen cataratas en animales después de su empleo durante largos períodos, como ocurre con otros agentes, ocasionalmente pueden producir elevaciones del nivel de transaminasas y neutropenia, anormalidades que ceden cuando se interrumpe el medicamento.⁸

Entre las interacciones farmacológicas más importantes de las quinolonas están la interferencia en la absorción cuando los fármacos se ingieren junto con antiácidos a base de magnesio o aluminio, y la elevación de los niveles séricos de teofilina y cafeína cuando se administra ciprofloxacina.³¹

NUEVAS QUINOLONAS

El aumento en la incidencia de cepas de *Staphylococcus aureus* resistente incluso a meticilina y fluoro-

quinolonas, de *Enterococcus faecalis* intrahospitalario resistente y de cepas de *Streptococcus pneumoniae* extraboscomial resistente a la penicilina, constituye un serio problema terapéutico que obliga a la búsqueda de antibióticos más eficaces: SYN987, SYN1193 y SYN1253, pudieran ser algunas de estas alternativas. Estos compuestos son nuevas quinolonas fluorinadas con un núcleo de Triazolyl-pyrrolidimyl a mitad del carbono 7.³³

Estudios experimentales *in vitro* han demostrado que la SYN987 es de 4 a 8 veces más activa que el sprafloxacin y 16 veces más activa que la ciprofloxacina, la ofloxacin y la pefloxacin contra cepas de *Estafilococos* ciprofloxacín sensible.³⁴ A su vez la SYN1193 y la SYN1253 fueron de 8 a 16 veces más activas que el sprafloxacin y 32 veces más activa que ciprofloxacina, la ofloxacin y la pefloxacin contra estas cepas.^{34,35}

La actividad de la SYN 987 frente a cepas de *E. faecalis* fue 8 a 32 veces superior que la ciprofloxacina, la ofloxacin y la pefloxacin.³⁵ Aunque se necesitan más investigaciones en este sentido, estos datos sugieren que estos productos representan una esperanza en el futuro de la quimioterapia microbiana.

SUMMARY

Authors made a review of chemical features and action mechanism of quinolones, and specially of fluorquinolones. More significant features related to its *in vitro* activity, and more important pharmacologic characteristic are addressed. More frequent indications are showed, and in some cases, dose and administration route, are indicated. Commonest side effects are summarized, and a brief review of some of new quinolones in experimental phase, es performed.

Subject headings: QUINOLONES/pharmacokinetics; QUINOLONES/side effects; QUINOLONES/therapeutic use; MICROBIAN RESISTANCE TO DRUGS/physiology.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Greenfield RA. Symposium on antimicrobial therapy VII: The fluorquinolones. J Okla State Med Assoc 1993;86:166-74.
2. Rubinstein E, Adam D. International Symposium on new quinolones, Rev Infec Dis 1988;10 (Suppl I):
3. Leshner GY, Froelich DE, Gruet MD. 1-8-Naphtyldine derivatives: a new class of chemotherapeutic agents. J Med Pharm Chem 1962;5:1063-8.
4. Barlow AM. Nalidixic acid in infections of urinary tract. Br Med J 1963;2:1208-1310.
5. New HC. New antibiotics; areas of appropriate use. J Infect Dis 1987;155:403-17.
6. Lambert HP, O'Grady FW. Quinolones. En: Antibiotic and chemotherapy churchill livingstone. 6 ed. Londres 1992:245-62.
7. Hooper DC, Wolfson JS. Fluorquinolone antimicrobial agents. N Engl J Med 1991;324-94.

8. New CH. Quinolonas: nuevos antimicrobianos con amplias posibilidades de uso. *Clin Med Norteam* 1987;71:663-7.
9. Bakken JS. Norfloxacin: mechanism of action, safety and effectiveness. *Infect Dis* 1990;4:129-43.
10. Andriale VT. Fleroxacin: the newly introduced once-dialy quinolone. *Int J Antimicrob Agents* 1994;4 (Suppl 2):S1-S6.
11. Smith JT, Lewin S. Química y mecanismos de acción de los antibacterianos quinolonas. En: las quinolonas. Andriole VI de. San Diego: Academic, 1989:25-89.
12. Rubinstein E, Carbon S. The fluorquinolones- reappraisal. *Int J Antimicrob Agents* 1992;4:147-52.
13. Nightingale CH. Implications of fleroxacin's pharmacokinetic profile. *Int J Antimicrob Agents* 1994;4(Suppl 2):S7-S13.
14. Hooper DC, Wolfson JS. Mechanismo of action and resistance to ciprofloxacin. *Am J Med* 1987;82(Suppl 4 A):12-20.
15. Mouton Y, Leroy O. Ofloxacin. *Int J Antimicrob Agents* 1991;1:57-74.
16. Hooper DC, Wolfson JS. Mode of action of the quinolone antimicrobial agents; review of recent information. *Rev Infect Dis* 1989;2(Suppl 5):S902-S908.
17. Goldstein FW, Acar JF. Epidemiology of quinolone resistance: Europe and North and South America. *Drug* 1995;49(Suppl 2):36-42.
18. Saissy CJ. Mecanismos de la resistance de la bas niveaux aux quinolones chez les bacilles á Gram-negatif et conséquences thérapeutiques possibles. *Lettre infectiol* 1994;9(5):143-6.
19. Acan JF, O'Brien TE, Godstein FW. The epidemiology of bacterial resistance to quinolones. *Drug* 1993;45(Suppl 3):8-24.
20. Bryskien A. Fluorquinolones: mechanisms of action and resistance. *Int J Antimicrob Agents* 1993;3:151-84.
21. Lee BI, Padula AM, Kembrough RC. Infections complications with respiratory pathogens despite ciprofloxacin therapy. *N Engl J Med* 1991;325:520-1.
22. Beskid G, Prossen BLT. A multicenter study on the comparative in vitro activity of fleroxacin and three other quinolones: an intern report from 27 centers. En: Andriole VI, Guest ed. Fleroxacin a new once a day Quinolone. *Proceedings of a Symposium. Am J Med* 1993-94;(3 A):S2-521.
23. Barry AI, Fusca PC, Denle D, Brown SD. In vitro susceptibility of streptococcus pneumoniae to the d-and l-isomers of ofloxacin: interpretative criteria and quality control limits. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:365-9.
24. Bergan T. Propiedades farmacocinéticas de las quinolonas fluorinadas. En: Academic, San Diego: Andriole VI, ed. Las quinolonas. 1989:129-67.
25. Krasemann C, Tillotson GS, Endermann R. La microbiología y farmacología de varios antimicrobianos incluyendo a la ciprofloxacin en el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio. *Visión Méd* 1996;17:5-16.
26. Smith BL, Mogabgag WJ, Dalu ZA. Multicenter trial of fleroxacin versus ceftriaxone in te treatment of uncomplicated gonorrhea. En: Andriole VI, Guest ed. Fleroxacin: a new once a day quinolone. *Proceedings of a symposium. Am J Med* 1993;94(30) S 8 1.
27. Bergogne-Berezin E. Antibiotic therapy in respiratory tract infections: position of quinolones. *Infect Dis Clin Pract* 1994;3(Suppl 3):S 153- S 160.
28. Lode H. Respiratory tract infections.: when is antibiotic therapy indicated? *Clin Ther* 1991;13:149-56.
29. Johnson RH, Levine S, Tranb SL, Ecnols R. The Pneumonia study group. Sequential Intravenous oral ciprofloxacin compared with parenteral ceftriazone in the treatment of hospitalized patients with community acquired pneumonia. *Infect Dis Clin Pract* 1996;5:265-72.
30. Andriole VT. Consideraciones clínicas generales sobre los agentes antibacterianos 4 quinolonas de más reciente aparición. En: Las Quinolonas. San Diego: Academic, 1989:169-220.
31. Shah PM. Ciprofloxacin: review. *Int J antimicrob Agents* 1991;1:75-96.
32. Folx R, Davies P. Fluorquinolones and mycobacterial infections. *Postgrad Doctor Caribbean* 1993;9(1):10-6.
33. Kits MD, Goldstein FW, Ishda N, Acar JF. SYN987, SYN1193 and SYN1253, a new quinolones highly active against Gram-positive cocci. *J Antimicrob Chemother* 1995;36:209-13.
34. Higashitam F, Jit V, Hyodo S. Most potent quinolones against highly resistant MRSA, In program and abstracts of the thirty-second Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Anaheim C.A. Washington, DC: American Society of Microbiology 1992:237.
35. Singh R, Singh IP, Falthi-Afshar R. Synthesis and structure- activity relationship of novel quinolones with Triazolyl - Pyrrolidienyl moiety at C7. In program and abstracts of the Thirty second Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Anaheim C. A Washington. D.C: American Society for Microbiology, 1992:237.

Recibido: 23 de octubre de 1997. Aprobado: 2 de diciembre de 1997.
 Dra. *Lilliam Cordiés Jackson*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lázaro No. 701 entre Belascoain y Marqués González, municipio Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.