

Actualización en farmacología clínica:

QUINOLONAS

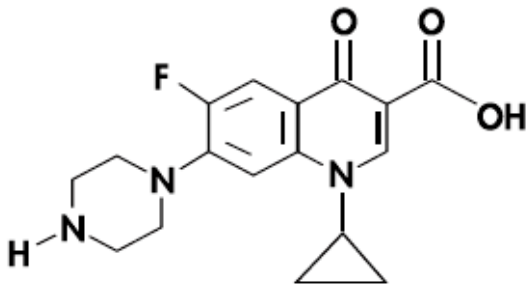
* Dr. Javier Caballero Rendon

* Medico familiar Policlínico 9 de Abril; Docente de Farmacología UNIFRANZ

RESUMEN

Con la introducción reciente de agentes como la gatifloxacina y moxifloxacina, la cobertura tradicional para gram negativos de las fluoroquinolonas ha sido ampliada para incluir organismos gram positivos dentro de su espectro de acción. Las aplicaciones clínicas más allá de las infecciones de tracto genitourinario incluyen las infecciones respiratorias altas y bajas, infecciones gastrointestinales, infecciones ginecológicas, enfermedades de transmisión sexual, y algunas infecciones de piel y tejidos blandos. La mayoría de los quinolonas tienen una biodisponibilidad oral excelente con concentraciones de la droga en el suero equivalente a la administración intravenosa. Las quinolonas tienen pocos efectos adversos, Los más comunes son náuseas, cefalea, aturdimiento y confusión. Efectos adversos menos comunes pero más serios incluyen la prolongación del intervalo de QT, fototoxicidad, anormalidades de enzimas hepáticas, artropatías, y anormalidades del cartílago y de tendón. Las nuevas fluoroquinolonas no son agentes de primera línea y deben ser empleados prudentemente. El uso inapropiado de agentes de esta clase importante de antibióticos empeorará los problemas de resistencia a antibióticos.

La primera quinolona: el ácido nalidíxico, específica contra bacterias gram negativas [gram(-)], fue presentado en 1962. Desde entonces las modificaciones estructurales han dado como resultado fluoroquinolonas de segunda, tercera y cuarta generación, que han ampliado la cobertura a organismos gram positivos [gram(+)] (2).



Estructura de la ciprofloxacina

MECANISMO DE ACCIÓN

Las quinolonas son antibióticos bactericidas que actúan inhibiendo la síntesis del ADN bacteriano.

Actúan en el ADN cromosómico bacteriano, uniéndose a algunas de las topoisomerasas e inhibiendo su acción (10,11). Las topoisomerasas son enzimas que participan en el proceso de

síntesis del ADN, por desenrollamientos y enrollamientos del ADN cromosómico. En gramnegativos, la topoisomerasa que inhiben principalmente es la ADN-girasa, que tiene una subunidad A y una subunidad B. La función más importante de la ADN-girasa es mantener un nivel de enrollamiento del ADN que facilite el movimiento hacia los complejos que se forman en la replicación y la transcripción. También libera enrollamientos negativos en un proceso dependiente de ATP (12). En la girasa las quinolonas interaccionan con aminoácidos de las alfa-hélices cercanas a la tirosina del centro activo, que está implicado en la rotura del ADN. En grampositivos la principal diana es la topoisomerasa IV, que tiene dos subunidades, ParC y ParE. La topoisomerasa IV separa las hebras de ADN tras cada replicación. También tiene una actividad relajante sobre la cadena de ADN (10).

Un paso importante en el mecanismo de acción de las quinolonas es la formación de un complejo quinolona-enzima-ADN que contiene ADN roto. La unión de una quinolona a la ADN-girasa provoca un cambio conformacional en el complejo girasa-ADN responsable de la inhibición de la enzima (12). La topoisomerasa IV formaría complejos similares a los que se forman con la girasa. Su acción sobre las topoisomerasas, aunque necesaria, no explica por sí sola su

acción bactericida. Deben tener lugar acontecimientos posteriores, pero su mecanismo íntimo se desconoce.

FARMACOCINÉTICA

Las quinolonas matan a las bacterias en forma concentración-dependiente. La actividad bactericida es más pronunciada cuando la concentración de la droga en el suero incrementa en aproximadamente 30 veces la concentración mínima inhibitoria (CIM)(2), concentraciones más altas de la droga paradójicamente inhiben al ARN y la síntesis de proteína que reduce la actividad bactericida. Las Quinolonas tiene un efecto de postantibiótico de aproximadamente uno a dos horas. (2)

Cuando se usa en combinación con agentes antimicrobianos de otras clases como betalactámicos y aminoglicosidos, las quinolonas no son de manera previsible sinergistas (2). Aunque los efectos de la mayoría de las combinaciones son indiferentes o aditivos, Ciprofloxacina y rifampicina parecen ser antagonistas contra el *Staphylococcus aureus*.(14)

Las quinolonas tienen buena absorción luego de la administración oral, con una biodisponibilidad regular a excelente (1), con la que niveles de la droga en suero conseguidos después de administración oral son comparables a la aplicación intravenosa del medicamento, que permite la transición de la terapia intravenosa a oral tempranamente reduciendo los costos del tratamiento.(8)

Los alimentos no afectan la absorción de la mayoría de las quinolonas. Sin embargo, las quinolonas pueden quelarse con cationes como aluminio, magnesio, calcio, hierro, y zinc. Esta interacción reduce la absorción y biodisponibilidad, resultando en concentraciones de la droga en suero más bajas y por tanto una menor penetración a los tejidos en forma significativa (1,2,3)

La vida media de las quinolonas para su eliminación es de 1.5 a 16 horas. Por lo tanto, la mayoría de estas drogas son administradas cada 12 a 24 horas. Las quinolonas son eliminadas por vía renal y también por vías no renales. Para evitar la toxicidad, las dosis tienen que ser ajustadas en pacientes con daño renal o hepático (3), La mayoría de las quinolonas son excretadas

renalmente; sin embargo, la sparfloxacina, moxifloxacina y trovafloxacina son excretados a través del hígado por secreción biliar.

Las quinolonas se distribuyen extensamente en todo el organismo. La penetración al tejido prostático, pulmonar y a la bilis es más alta que la concentración en plasma. La concentración intracelular es excepcional en los neutrófilos y macrófagos. Las Quinolonas también se impregnan bien en orina y riñones cuando la filtración renal es la ruta de eliminación de la droga. La penetración en el fluido prostático, saliva, hueso, y líquido cefalorraquídeo no excede los niveles de la droga en el suero. Debido a que los niveles de quinolonas en líquido cefalorraquídeo son inestables y por ende previsiblemente bajos, estos agentes son inadecuados para el tratamiento de la meningitis como drogas de primera línea.(1,4,7)

ESPECTRO ANTIMICROBIANO

Las quinolonas se han dividido en cuatro generaciones sobre la base de actividad antimicrobiana (Cuadro 1) (2) agentes de primera generación, que son usados muy poco actualmente, tienen moderada actividad gram(-) y una distribución sistémica mínima.

Las Quinolonas de segunda generación han ampliado la actividad contra gram(-) y contra agentes patógenos atípicos, pero tiene limitada acción gram(+). Estos agentes son más activos contra los bacilos gram(-) aeróbicos. La Ciprofloxacina es la quinolona más activa contra *Pseudomonas aeruginosa* (1,9,11).

Las quinolonas de tercera generación conservan la actividad gram(-) y amplían su actividad contra bacterias intracelulares atípicas, además de mejorar la actividad contra gram(+).

Los agentes de cuarta generación mejoran la acción contra gram(+), mantienen la cobertura gram(-), y adquieren acción contra bacterias anaeróbicas (16).

La menor susceptibilidad y la resistencia adquirida a las quinolonas de segunda generación limitan su uso en el tratamiento de infecciones estafilocócicas y estreptocócicas (6). Las fluorquinolonas actualmente disponibles con actividad in vitro contra *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo las variedades penicilina-resistentes) son levofloxacina, sparfloxacina, gatifloxacina,

moxifloxacin, y trovafloxacin. Levofloxacin y sparfloxacin presentan actividad estreptocócica in vitro inferior comparado con gatifloxacin, moxifloxacin y trovafloxacin. Gatifloxacin es dos a cuatro veces más activo que la levofloxacin contra *S. pneumoniae* in vitro, y

moxifloxacin es cuatro a ocho veces más activo (11). Comparado con ciprofloxacina y levofloxacin, las fluorquinolonas gatifloxacin, moxifloxacin, y trovafloxacin tienen actividad in vitro mayor contra *S. aureus* y enterococos(12).

Cuadro 1. (2)

GENERACIÓN DE QUINOLONAS	ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA	ADMINISTRACIÓN Y CARACTERÍSTICAS	INDICACIONES
PRIMERA GENERACION			
<ul style="list-style-type: none"> • Acido Nalidixico • Cinoxacina • Acido pipemidico 	Enterobacterias	Administración Oral. Bajos niveles de concentración en sueros y tejidos. Cobertura limitada de gram(-)	Infecciones no complicadas del tracto urinario No use en infecciones sistémicas
SEGUNDA GENERACIÓN			
Clase I : <ul style="list-style-type: none"> • Lomefloxacina • Norfloxacina • Enoxacina 	Enterobacterias	Administración Oral. Bajos niveles de concentración en sueros y tejidos Cobertura limitada de gram(-) comparable a las quinolonas de primera generación. Cobertura limitada a gram(+)	Infecciones no complicadas del tracto urinario No use en infecciones sistémicas
Clase II : <ul style="list-style-type: none"> • Ofloxacina • Ciprofloxacina 	Enterobacterias Patógenos atípicos: Pseudomona aeruginosa (solo ciprofloxacina)	Administración oral e intravenosa. Altas concentraciones en suero y tejidos en comparación con los agentes clase I. Cobertura la patógenos atípicos	Infecciones complicadas del tracto urinario y relacionados al uso de sondas vesicales. Gastroenteritis con diarrea severa. Prostatitis. Infecciones nosocomiales Enfermedades de transmisión sexual. No usar en Neumonía adquirida en la comunidad porque esta asociada con bacteremia por neumococco y se corre el riesgo de probable complicación meningea debido a su pobre acción contra el neumococo.
TERCERA GENERACION			
<ul style="list-style-type: none"> • Levofloxacina • Sparfloxacina • Gatifloxacina • Moxifloxacina 	Enterobacterias Patógenos atípicos, Estreptococos	Administración oral e intravenosa. Similar a segunda clase de quinolonas pero con modesta cobertura estreptococica. Metabolismo hepático incrementado(sparfloxacina y moxifloxacina)	Similares indicaciones que para quinolonas de segunda generacion. Neumonía adquirida en la comunidad en pacientes hospitalizados o cuando se sospecha de patógenos atípicos. Neumonía adquirida en la comunidad en pacientes No hospitalizados con factores de riesgo para resistencia de los neumococos.
CUARTA GENERACIÓN			
<ul style="list-style-type: none"> • Trovafloxacina 	Enterobacterias Patógenos atípicos: Pseudomona aeruginosa Staphylococcus aureus, estreptococos, anaerobios	Administración oral e intravenosa. Similar que quinolonas de tercera generación pero incluye gram(+) y anaerobios	Considerar para tratamiento de infecciones intra-abdominales.

Aunque la gatifloxacina y moxifloxacina tienen actividad contra anaerobios in vitro, solamente trovafloxacina es recomendado para el tratamiento de infecciones por anaerobios. Clinafloxacina, una fluorquinolona en investigación, tiene la actividad anaeróbica in vitro más potente (17).

Ciprofloxacina, ofloxacina y las fluoroquinolonas más nuevas tienen concentraciones intracelulares excepcionales. Moxifloxacina, gatifloxacina, levofloxacina, y el gemifloxacino tienen actividad excelente contra Legionella, Chlamydia, Mycoplasma y ureoplasma. Los agentes patógenos intracelulares respiratorios como Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, y Legionella pneumophila son de manera previsible propensos a las fluoroquinolonas (1,9). Estos antimicrobianos son drogas antituberculosas de segunda línea y deben ser reservados para el tratamiento de la tuberculosis resistente.

RESISTENCIA A LAS QUINOLONAS

La resistencia a quinolonas tiene mecanismos múltiples y un impacto clínico importante. Las mutaciones pueden ocurrir rápidamente durante la terapia con fluoroquinolonas y convertirse en el factor más importante que limite uso de estos antimicrobianos.

Los mecanismos de resistencia a las fluoroquinolonas se pueden resumir en tres principales:

1. Mutación de la enzima. Se produce por producción de mutaciones cromosómicas que alteran la topoisomerasa del ADN bacteriano.
2. Alteración de la permeabilidad. Se presenta como una disminución de la permeabilidad bacteriana por alteración de las porinas (poros).
3. Bomba de eflujo. Por un mecanismo de eflujo, mediante el cual se excreta de manera activa a las quinolonas hacia el exterior bacteriano como una bomba de agua que saca el líquido desde una inundación hacia fuera.

USOS TERAPÉUTICOS DE LAS QUINOLONAS

Infecciones genitourinarias

Debido a su cobertura contra gram(-), las quinolonas fueron usadas inicialmente para tratar

las infecciones del tracto urinario. Las concentraciones altas de las quinolonas en el sistema genitourinario que suceden por su filtración y excreción renal proporcionan una buena efectividad para el tratamiento de las infecciones de este sistema. Administrando durante 3 a 10 días, la mayoría de los quinolonas son tan eficaces como lo trimetoprim - sulfametoxazol en tratar las infecciones del tracto urinario no complicadas causadas por Escherichia coli sensible (14).

Las infecciones del tracto urinario complicadas incluyen a pacientes con cálculos o uropatías obstructivas y a pacientes con infecciones secundarias al uso de catéter vesical (sonda).

Estas infecciones están relacionadas con agentes patógenos nosocomiales gram(-) resistentes a los antimicrobianos y bacterias gram(+), y a menudo con especies de Candida. Debido a que la ciprofloxacina, ofloxacina, lomefloxacina, enoxacina, levofloxacina, y gatifloxacina tienen una filtración mayor y por ende una más alta concentración renal, son los medicamentos de elección para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario complicadas (1, 2).

La ciprofloxacina, administrada durante 7 a 10 días, ha demostrado ser más eficaz que el trimetoprim - sulfametoxazol y los aminoglicosidos para el tratamiento de las infecciones de tracto urinario complicados. Sin embargo, pocos pacientes mantienen su orina estéril después de seis semanas de cualquier terapia antimicrobiana (1,9). La resistencia y la sobreinfección por Candida limitan el tratamiento en las infecciones de tracto urinario complicado, con un rango de falla del tratamiento de aproximadamente 2% (15,16). Fallas en el tratamiento de hasta un 20% puede encontrarse en infecciones causadas por agentes patógenos como Pseudomona aeruginosa (2).

Una administración por siete a 10 días de norfloxacina en forma oral u ofloxacina ha demostrado éxito en el tratamiento de la pielonefritis no complicada, con un rango de cura bacteriológica igual que para el trimetoprim - sulfametoxazol (2). En el tratamiento de pielonefritis no complicada aguda en mujeres no embarazadas con la levofloxacina en una dosificación de 250 mg por día durante 7 a 10 días tiene una eficacia similar a la ciprofloxacina en una dosificación de 500 mg dos veces al día durante 10 días, sin embargo, las recaídas son

mayores con la levofloxacina (2,9). La Gatifloxacina en una dosificación de 400 mg por día, es comparable con la ciprofloxacina en una dosificación de 500 mg dos veces día para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario complicadas y la pielonefritis, con un rango de curación de 93 por ciento y 91 por ciento respectivamente. (11)

Prostatitis

Las quinolonas son eficaces en el tratamiento de la prostatitis debido a su excelente penetración en tejido prostático. Con una administración de cuatro a seis semanas la norfloxacina, ciprofloxacina, levofloxacina y ofloxacina tienen rangos de erradicación de 67 a 91 por ciento (1,17). Fracasos en el tratamiento han sido relacionados con periodos de tratamiento más breves (por ej., 2 semanas) y bacterias menos susceptibles, específicamente *P. aeruginosa* y especies de enterococos (9,15).

Levofloxacina es un agente excelente de primera línea en el tratamiento de la prostatitis. La ciprofloxacina debe ser reservada para el uso en pacientes con infecciones gram(-) resistentes, *Pseudomonas* y prostatitis por enterococos, debido a su actividad superior contra estas bacterias.

Enfermedades respiratorias

La sinusitis bacteriana aguda podría ser la complicación de una enfermedad viral inicial. Las bacterias aisladas en orden de frecuencia son: *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* (9). La Dirección de Alimentación y Fármacos (FDA) de los EE.UU ha recomendado a la gatifloxacina, moxifloxacina, sparfloxacina y levofloxacina para el uso en el tratamiento de sinusitis bacteriana aguda. Los ensayos clínicos comparando fluoroquinolonas con amoxicilina/acido clavulánico, cefuroxima y claritromicina han demostrado la eficacia de las quinolonas (9). Sin embargo, consideramos que las quinolonas no deben ser usadas como drogas de primera línea en el tratamiento de sinusitis bacteriana aguda debido al potencial desarrollo de resistencia bacteriana.

La bronquitis aguda podría ser una enfermedad viral, por lo que la terapia antimicrobiana no está justificada a menos que el paciente tenga una enfermedad pulmonar subyacente. La terapia con Fluoroquinolonas es eficaz para la bronquitis bacteriana aguda producida por *H. influenzae* y *M.*

catarrhalis. El uso de ciprofloxacina contra bronquitis por *S. pneumoniae* y *P. aeruginosa* ha resultado en fracasos en el tratamiento y el desarrollo de resistencia (2). En general la levofloxacina, sparfloxacina, ofloxacina, gatifloxacina y moxifloxacina se comparan con cefuroxima, cefaclor, amoxicilina/acido clavulánico y amoxicilina pura en el tratamiento de enfermedades respiratorias.

La neumonía adquirida en la comunidad es la sexta causa de muerte en los Estados Unidos. Incluso con terapia óptima esta enfermedad está relacionada con tasas de mortalidad de aproximadamente 14 % en pacientes hospitalizados y en menos de 1 % en pacientes que no requieren hospitalización (19, 20). El *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. pneumoniae* son los agentes patógenos más comúnmente identificados en la neumonía adquirida en la comunidad; los agentes patógenos aislados menos comunes incluyen virus, *S. aureus*, *C. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, y *L. pneumophila* (19, 20). Los agentes patógenos responsables de la muerte de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad son *S. pneumoniae*, *S. aureus* y *L. pneumophila*.

La elección del antimicrobiano para el tratamiento de la neumonía en el paciente externo y el paciente hospitalizado están estratificados en un consenso reciente de la sociedad de enfermedades contagiosas de América (IDSA) y en las pautas formuladas por el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en ambos casos no se dio preferencia a una clase de antimicrobiano específica. La lista de antimicrobianos para el tratamiento de un paciente externo incluye a macrólidos, doxiciclina y fluoroquinolonas. El antimicrobiano para pacientes hospitalizados incluyen fluoroquinolonas o penicilinas de espectro ampliado (piperacilina, piperacilina-tazobactam, o amoxicilina-sulbactam), carbapenems (meropenem e imipenem-cilastatina) y cefalosporinas, macrólidos, aminoglucosidos, clindamicina, o metronidazol.

Para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes hospitalizados en una sala general el IDSA recomienda a una cefalosporina de espectro ampliado (cefotaxime o ceftriaxone), o un Betalactámico/inhibidor de beta lactamasa (amoxicilina/sulbactam), o una fluoroquinolona (levofloxacina, gatifloxacina o

moxifloxacin en ese orden de acuerdo a la actividad contra *S. pneumoniae*]). Para el tratamiento de pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos, las pautas de IDSA recomiendan a uno macrolido o una fluoroquinolona (levofloxacin, gatifloxacin o moxifloxacin) más una cefalosporina de espectro ampliado (cefotaxime o ceftriaxone) o un Betalactamico/inhibidor de beta lactamasa (amoxicilina/sulbactam).

Debemos ser cautelosos cuando usamos quinolonas y macrolidos en pacientes de edad debido a las interacciones de estas drogas y los efectos adversos. Además las fluoroquinolonas no deben ser usados como agentes de primera línea para la terapia empírica de una neumonía a menos que exista peligro de muerte o se sospeche de una neumonía "Atípica" (por ejemplo, la infección por *L. pneumophila*).

Para el tratamiento de neumonías atípicas, los macrolidos son equivalentes a las fluoroquinolonas y es actualmente más efectivo. Las Quinolonas proveen una cobertura amplia contra agentes patógenos atípicos cuando se sospecha de una infección por estos organismos en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Sin embargo, la ofloxacin ha sido relacionado con fracasos de tratamiento, y la ciprofloxacina ha demostrado una actividad reducida contra especies de *Chlamydia*. (1)

Comparado con otras quinolonas, moxifloxacin y gatifloxacin han demostrado tener actividad in vitro superior contra el pneumococo. Aunque esta actividad puede sugerir a la moxifloxacin o gatifloxacin una elección atractiva para las infecciones por pneumococos, estos agentes deben ser reservados para el tratamiento de infecciones por agentes patógenos atípicos o para neumonías con peligro de muerte (9,11,21).

De todas las fluoroquinolonas, ciprofloxacina y trovafloxacin han sido investigado más exhaustivamente en el tratamiento de la neumonía nosocomial. Ciprofloxacina ha demostrado ser comparable a la eficacia de imipenem-cilastatin en pacientes ventilados mecánicamente, especialmente a los infectados con agentes patógenos de la familia de *Enterobacteriaceae*, pero también ha sido relacionado con las respuestas más pobres en pacientes con neumonía nosocomial causada por *S. aureus* o *P. aeruginosa* (1), la eficacia de las quinolonas más nuevas (moxifloxacin y

gatifloxacin) en el tratamiento de la neumonía nosocomial está siendo evaluado actualmente en los ensayos clínicos.

Actualmente, las quinolonas son usadas como terapia antimicrobiana combinada con otros agentes para un mejor manejo de la neumonía nosocomial. La monoterapia con Fluoroquinolonas podría empeorar el problema creciente de la resistencia antimicrobiana en el manejo nosocomial.

Enfermedades de transmisión sexual

Sobre la base de las normas del CDC de 1998 el ceftriaxone es el agente de primera línea para el tratamiento de la uretritis no complicada y cervicitis por *Neisseria gonorrhoeae*. Una sola dosis de ciprofloxacina u ofloxacin debe considerarse como tratamiento alternativo en pacientes, por ejemplo, con alergia a la penicilina (23). Recientemente gatifloxacin ha probado ser tan eficaz como la ofloxacin contra *N. gonorrhoeae*.(11) Un tratamiento por siete días con ofloxacin o sparfloxacin ha demostrado ser tan eficaz como la doxiciclina en el tratamiento de Infecciones por *Chlamydia trachomatis*. Definitivamente, la ciprofloxacina ha demostrado ser eficaz como el trimetoprim - sulfametoxazol para tratar el chancroide causado por *Haemophilus ducreyi*.(2)

La enfermedad inflamatoria pélvica es una infección polimicrobiana. Las opciones de tratamiento con Quinolonas incluyen a la ofloxacin con metronidazol, ofloxacin más cefoxitin, y ciprofloxacina más clindamicina.(1, 7). Monoterapia con Fluoroquinolonas se constituye en un tratamiento incompleto.

Gastroenteritis

La terapia antimicrobiana profiláctica con norfloxacina no es recomendada para la prevención de la diarrea (11). La ciprofloxacina ha demostrado eficacia comparable al trimetoprim - sulfametoxazol en el tratamiento de la diarrea del viajero causada por las especies de *Shigella*, *E. coli* enterotoxigenica o *Campylobacter jejuni*.

Ciprofloxacina y ofloxacin son los agentes preferidos para el tratamiento de fiebre tifoidea. La norfloxacina ha demostrado ser superior al trimetoprim-sulfametoxazol y a la doxiciclina en el tratamiento de la infección por *Vibrio cholerae*. (1)

Infecciones de piel y partes blandas

Debido a datos limitados, el papel de las fluoroquinolonas en el tratamiento de infecciones de piel y de tejido blandos es incierto. La mayoría de las fluoroquinolonas tiene actividad limitada contra gram(+), por lo tanto, no deben ser considerados agentes de primera línea para infecciones de piel y de tejido blandos. Las infecciones del pie diabético, que son polimicrobianas, pueden ser tratados con quinolonas en combinación con otros antimicrobianos (9).

EFFECTOS ADVERSOS

Aunque las quinolonas son bien toleradas y los efectos adversos son poco comunes, como cualquier otro medicamento presentan varios efectos adversos que se describen a continuación.

La prolongación del intervalo de QT corregido (QTc) podría precipitar las arritmias ventriculares que pueden ser fatales como la torsades de pointes. Debido a la prolongación de QTc por sparfloxacin y moxifloxacin no deben ser usados en pacientes con una predisposición a las arritmias (por ejemplo, Hipokalemia, bradicardia) o en pacientes que están recibiendo drogas antiarrítmicas u otros medicamentos que pueden prolongar el QTc.

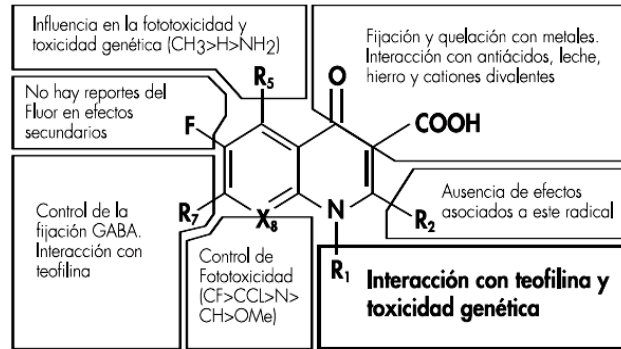
SNC: dolor de cabeza, aturdimiento, somnolencia, confusión, insomnio, fatiga, malestar, depresión, convulsiones, vértigo, intranquilidad, temblor.

Dermatológicas: erupciones, reacciones de fotosensibilidad, prurito.

Gastrointestinales: náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal.

Otros: Hepatotoxicidad, gusto anormal o amargo, ruptura de tendón (principalmente tendón de Aquiles)

Se ha apreciado afectación en los cartílagos de crecimiento (animales) por lo que no se recomienda sus administraciones en niños, embarazadas y lactantes hasta contar con serias investigaciones de seguridad farmacológica.



Asociación de la estructura química de las quinolonas y sus efectos secundarios

INTERACCIONES

Reducen la absorción de las quinolonas la didanosina o cationes polivalentes (calcio, aluminio, magnesio, hierro, zinc), incluyendo sucralfato, antiácidos, suplementos nutritivos, suplementos de multivitaminas y minerales, cuando son administrados concomitantemente así como antes o después de 2 horas de de la administración de la quinolona por vía oral, la concentración de suero máxima de la quinolona puede ser reducida en un 25 % a 90% aproximadamente (1).

Las quinolonas pueden incrementar los efectos anticoagulantes de la warfarina. Pueden incrementar los niveles de cafeína, ciclosporina, teofilina.

Puede prolongar el QTc si se usa concomitantemente con antiarrítmicos (por ejemplo agentes Clase IA: quinidina y clase III: amiodarona) o con la cisaprida.

Puede incrementar el riesgo de estimulación del SNC y convulsiones si se usa concomitantemente con antiinflamatorios No esteroideos (AINEs)

Puede ocurrir una hipoglucemia o hiperglicemia si se usa con agentes hipoglicemiantes orales o insulina.

Gatifloxacin: Aumenta los niveles de digoxina en suero.

Trovafloxacin: Su absorción disminuye al ser administrado en forma oral si se usa con morfina administrada por vía intravenosa.

DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACIÓN

Quinolona	Grupo	Dosis	Intervalo	Vía
ACIDO NALIDIXICO	Adultos	500mg a 1g	c/6 horas	VO
	Niños	50mg/kg/día	c/6 horas	VO
	Insuficiencia renal	Evitarlo		
NORFLOXACINA	Adultos	400mg	c/12 horas	VO
	Niños	Evitar en <18 años		
	Insuficiencia renal	400mg	c/24 horas	VO
OFLOXACINA	Adultos	200 a 400mg	c/12 horas	VO
	Niños	Evitar en <18 años		
	Insuficiencia renal	100 a 200mg	c/24 horas	VO
CIPROFLOXACINA	Adultos	250 a 750mg	c/12 horas	VO - IV
	Niños	Evitar en <18 años		
	Insuficiencia renal	250 a 500mg	c/12-24 hr	VO - IV
LEVOFLOXACINA	Adultos	250 a 500mg	c/24 horas	VO - IV
	Niños	No se recomienda		
	Insuficiencia renal	250mg	c/24 horas	VO - IV
MOXIFLOXACINA	Adultos	400mg	c/24 horas	VO - IV
	Niños			
	Insuficiencia renal	400mg	c/24 horas	VO - IV

REFERENCIAS

- Azanza JR, Sádaba B, Mediavilla A. Quinolonas. En: Flores J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. Farmacología Humana. 3ra ed. Barcelona (España): Masson; 1998. p. 1145-1151
- Oliphant MC, Green MG. Quinolones: A Comprehensive Review. Am Fam Physician 2002;65:455-64.
- Alos JI. Quinolonas. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003;21(5):261-8.
- Peterson LR. Quinolone molecular structure-activity relationships: What we have learned about improving antimicrobial activity. Clin Infect Dis 2001;33(Suppl 3):180-6.
- Domagala JM. Structure-activity and structure-side effect relationships for the quinolone antibacterials. J Antimicrob Chemother 1994;33:685-706.
- Naber KB, Adam D. Classification of fluoroquinolones. Int J Antimicrob Agents 1998;10:255-7.
- Owens RC Jr, Ambrose PG. Clinical use of the fluoroquinolones. Med Clin North Am 2000;84:1447-69.
- Bergogne-Berezin E. Clinical role of protein binding of quinolones. Clin Pharmacokinet 2002;41:741-50.
- Walker RC. The fluoroquinolones. Mayo Clin Proc 1999;74:1030-7.
- Hooper D. Quinolones. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:404-23.
- Hooper DC, Wolfson JS. Mechanisms of quinolone action and bacterial killing. In: Quinolone antimicrobial agents. 2d ed. Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 1993:53-7.
- Hooper DC. Mode of action of fluoroquinolones. Drugs 1999;58(suppl 2):6-10.
- Turnidge J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. Drugs 1999;58 (suppl 2):29-36.
- Hackbarth CJ, Chambers HF, Sande MA. Serum bactericidal activity of rifampin in combination with other antimicrobial agents against *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1986;29:611-3.
- Walker RC. The fluoroquinolones. Mayo Clin Proc 1999;74:1030-7.
- Alghasham AA, Nahata M. Trovafloxacin: a new fluoroquinolone. Ann Pharmacother 1999;33:48-60.
- Owens RC Jr, Ambrose PG. Clinical use of the fluoroquinolones. Med Clin North Am 2000; 84:1447-69.
- Hooper DC. New uses for new and old quinolones and the challenge of resistance. Clin Infect Dis 2000;30:243-54.
- Ambrose PG, Owens RC Jr, Quintilliani R, Nightingale CH. New generations of quinolones: with particular attention to levofloxacin. Conn Med 1997; 61:269-72.
- Gatifloxacin and moxifloxacin: two new fluoroquinolones. Med Lett Drugs Ther 2000;42:15-7.
- Eliopoulos GM. Activity of newer fluoroquinolones in vitro against gram-positive bacteria. Drugs 1999;58(suppl 2):23-8.
- Applebaum PC. Quinolone activity against anaerobes. Drugs 1999;58(suppl 2):60-4.
- Wolfson JS, Hooper DC. Treatment of genitourinary tract infections with fluoroquinolones: activity in vitro, pharmacokinetics, and clinical efficacy in urinary tract infections and prostatitis. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:1655-61.
- Hooper DC, Wolfson JS. Fluoroquinolone antimicrobial agents. N Engl J Med 1991;324:384-94.