

Artículo Original

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas
Hospital Universitario "Manuel Fajardo"

Actualidad de las quinolonas

Manuel Cué Brugueras,¹ Moisés Morejón García² y Rosa Salup Díaz³

Resumen

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

Palabras clave: Quinolonas, espectro de acción, mecanismo de acción, resistencia bacteriana, farmacocinética, interacciones medicamentosas, efectos adversos, indicaciones, dosificación.

Los ácidos quinoloncarboxílicos, carboxiquinolonas o 4-quinolonas, son un grupo de antimicrobianos sintéticos. El término 4-quinolonas o, simplemente quinolonas, se usa como un nombre genérico del esqueleto 4-oxo-1,4-dihidroquinolina.¹

Las quinolonas son los antimicrobianos que han tenido un mayor desarrollo en los últimos años. El ácido nalidíxico, descubierto en 1962 e introducido en la clínica en 1967, fue la primera quinolona que se

obtuvo. Este presenta buena actividad contra los microorganismos gramnegativos aeróbicos, pero es poco activo contra pseudomonas y bacterias gramnegativas, tiene poca penetración tisular y alcanza niveles séricos bajos, pero altas concentraciones en la orina, por lo que su uso se limita a infecciones del tracto urinario (ITU). Junto con el ácido pipemídico, obtenido en 1973, y los ácidos oxolónico y piromídico, y el acroxacino, cinoxacino y rosoxacino, obtenidos unos pocos años después, conformaron la primera generación de quinolonas. Algunas de estas tienen una buena actividad *in vitro* contra microorganismos gramnegativos y alguna contra grampositivos, pero ninguna fue considerada superior desde el punto de vista terapéutico al ácido nalidíxico, por lo que sólo se establecieron, también, como antisépticos urinarios.¹⁻⁶

La adición de un grupo piperacínico en posición 7 y un átomo de flúor en posición 6 produjo las piperacíniquinolonas fluoradas o fluoroquinolonas (FQ). Las quinolonas de segunda generación, poseen un espectro más amplio de actividad que el ácido nalidíxico y el resto de las primeras quinolonas, así como propiedades farmacocinéticas más convenientes para el tratamiento de infecciones sistémicas. El átomo de flúor les confiere actividad contra especies grampositivas como los estafilococos, y el anillo piperacínico un espectro de actividad más amplio contra especies gramnegativas aerobias y *P. aeruginosa*.

La tercera generación se conformó con derivados bifluorados y trifluorados, y actualmente están en desarrollo las de cuarta generación. Todas presentan una mejor absorción oral y una mayor cobertura antimicrobiana, además de buena penetración tisular, favorable seguridad y perfiles de tolerabilidad, así como efecto posantibiótico, lo cual ha hecho que se empleen de forma sistémica en infecciones de diferentes órganos.⁷

La posibilidad de lograr una mejor actividad intrínseca a partir de nuevas modificaciones en la estructura no está cerrada, como lo demuestra el desarrollo del nuevo grupo de 6-desfluoroquinolonas, que son moléculas que carecen del átomo de flúor en posición 6, considerado por años imprescindible para su actividad. Ya se encuentra en uso garenoxacino y en desarrollo DX-619, que muestran una elevada afinidad por las topoisomerasas, lo cual se asocia con un aumento de actividad *in vitro*, un espectro muy amplio y un reducido potencial de selección de resistencias.^{8,9}

Clasificación

Las quinolonas se agrupan por generaciones, tomando en cuenta su época de aparición y su espectro antibacteriano.¹⁰⁻¹⁴

1ra. Generación	2da. Generación	3ra. Generación	4ta. Generación
Ácido nalidíxico (oral)	Ciprofloxacino (oral, inyección)	Levofloxacino (oral, inyección)	Balofloxacino (oral)

Ácido oxolónico (oral)	Enoxacino (oral)	Esparfloxacino (oral)	Clinafloxacino (inyección)
Ácido pipemídico (oral)	Fleroxacino (oral, inyección)	Tosufloxacino (oral)	Gatifloxacino (oral, inyección)
Ácido piromídico (oral)	Lomefloxacino (oral)		Gemifloxacino (oral)
Cinoxacino (oral)	Norfloxacino (oral)		Moxifloxacino (oral, inyección)
Rosoxacino (oral)	Ofloxacino (oral, inyección)		Pazufloxacino (oral, inyección)
	Pefloxacino (oral, inyección)		Sitafloxacino (inyección)
			Trovafloxacino (oral, inyección)

Espectro de acción

Las quinolonas de primera generación son activas frente a microorganismos gramnegativos (*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Shigella*), con excepción de *Pseudomonas* spp. y otros bacilos gramnegativos no fermentadores.^{5,12-14}

Las quinolonas de segunda generación son también activas frente a bacterias gramnegativas pero, además, tienen buena actividad contra *Pseudomonas* spp. y algunos microorganismos grampositivos, como *S. aureus*, *S. epidermidis* (incluyendo meticilina resistentes), *M. catarrhalis* (incluyendo los productores de penicilinas), micobacterias y algunos patógenos atípicos. Ciprofloxacino es el más activo contra *P. aeruginosa*, sin embargo, su actividad frente a *Acinetobacter* y *S. maltophilia* es moderada; mientras que ofloxacino es más activo contra *Chlamydia trachomatis* y *Mycobacterium* spp, pero tiene pobre actividad contra bacterias anaerobias; y norfloxacino no es activo contra clamidias, micoplasmas y micobacterias.¹⁵

Las de tercera y cuarta generación mantienen buena actividad frente a gramnegativos y micobacterias, pero presentan mejor actividad frente a grampositivos (*Streptococcus pyogenes* y neumococo penicilina sensible y penicilina resistente), anaerobios y patógenos atípicos.^{16,17}

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

resistente le es habitualmente también resistente, aunque moxifloxacino en algunos casos puede ser activo.

Mecanismos de acción

Las bacterias confrontan un gran problema topológico, ya que en su mayoría miden 2 μm de longitud por 1 μm de ancho, teniendo que contener en su interior un DNA de doble cadena de 1 300 μm de longitud. Eso lo logra gracias a la acción de la enzima topoisomerasa II o girasa del DNA, la cual es responsable del enrollamiento de las bandas, manteniendo los cromosomas en un estado de superespiral y fijándolos a la superficie interna de la célula. Además, se encarga de la reparación de pequeñas roturas de filamentos de DNA que ocurren durante el proceso de multiplicación de este.^{4,14}

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

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

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

También, las quinolonas producen en la bacteria una reacción de alarma, la cual consiste en la inducción de la síntesis no replicante del DNA e inhibición de la división celular sobre la filamentación, que determina la destrucción de la célula, debido a la concentración y al tiempo de exposición del DNA al agente tóxico. Este mecanismo justifica aun más su efectiva acción bactericida.¹⁸

Resistencia bacteriana

Para ejercer su efecto citotóxico las quinolonas deben penetrar a través de la membrana bacteriana y alcanzar su diana celular, la topoisomerasa II (DNA girasa) o la topoisomerasa IV, e inducir la muerte de la célula. Por ello, los mecanismos de resistencia a las FQ incluyen:^{5,18-20} 1) mutaciones en los genes que codifican la DNA girasa y la topoisomerasa IV, dando lugar a la QRDR (región determinante de la resistencia a quinolonas, del inglés *quinolone resistance-determining region*); y 2) alteraciones en la permeabilidad de la membrana que disminuyen la penetración intracelular del antibiótico y la actividad de transportadores activos endógenos que provocan la expulsión de los antimicrobianos desde la membrana celular al medio exterior. Estos mecanismos de resistencia pueden manifestarse solos o en combinación, si bien parece que *in vivo* el aumento en el grado de resistencia a las quinolonas es producto de varios mecanismos simultáneos.

Las mutaciones en el gen *gyrA*, que codifica la subunidad A de la DNA girasa, es el mecanismo más común en los gramnegativos, mientras que mutaciones en el gen *parC*, que codifica la subunidad C de la topoisomerasa IV, es el mecanismo más frecuente en grampositivos. Sin embargo, en el caso específico de gemifloxacino y sparfloxacino, mutaciones en el *gyrA* de los grampositivos parece ser el principal mecanismo de resistencia. Se producen cambios en los aminoácidos de la QRDR que alteran la estructura del sitio al que se unen las quinolonas en el complejo DNA girasa y disminuye la afinidad de las quinolonas por dicho complejo.^{17,21,22}

Recientemente se ha demostrado que la sobreexpresión de bombas de expulsión activa puede llevar a resistencia a las quinolonas tanto en grampositivos como en gramnegativos. Por lo que se estima que los mecanismos de resistencia pueden ocurrir solos o en combinación, pero los niveles altos de resistencia a las quinolonas *in vivo* están asociados con mecanismos simultáneos.^{20,23-26}

Otro problema relevante es el posible papel de las fluoroquinolonas como inductores de coselección de resistencia a otros antimicrobianos. Las quinolonas tienen resistencia cruzada entre ellas, al igual que cierto grado de resistencia cruzada con otros antibióticos como tetraciclinas, cloranfenicol y cefoxitina.^{6,27}

Farmacodinamia y farmacocinética

Las quinolonas tienen una actividad que depende de la concentración. En los antibióticos cuya actividad depende de la concentración, se consideran parámetros importantes para predecir la respuesta antimicrobiana y el éxito clínico, el cociente de la concentración máxima en suero ($C_{m\acute{a}x}$) y de la concentración inhibitoria mínima (CIM). Este cociente $C_{m\acute{a}x}/CIM$ debe ser superior a 10 para obtenerse la máxima eficacia clínica y la menor selección de resistencia. Otro parámetro farmacodinámico usado, es el cociente del área bajo la curva de la concentración sérica-tiempo y la CIM (AUC/CIM), que debe ser mayor de 125, aunque para neumococo se han propuesto valores que solo sean superiores a 30.^{18,27}

Todas las quinolonas tienen una buena y rápida absorción después de su administración oral; se obtienen concentraciones en sangre y en orina superiores a las CIM de la mayoría de los patógenos usuales.⁴

Las FQ tienen una biodisponibilidad que supera el 50 % en todos los compuestos, y algunas se acercan al 100 %. Así, norfloxacino solo se absorbe el 50 %, pero ciprofloxacino alcanza el 70 % y ofloxacino, lomefloxacino, fleroxacino y pefloxacino llegan a tener una absorción casi completa entre 97 y 100 %. Esto hace que en las de administración oral e intravenosa, los niveles en suero tras administración oral sean parecidos a los que se alcanzan tras administración intravenosa, lo cual permite el tratamiento por vía oral y el rápido pase de la vía parenteral a la oral, cuando las condiciones del paciente lo permiten.¹⁴

Las concentraciones séricas más altas, aparecen entre 1-2 h cuando el fármaco se ingiere en ayunas o en 2 h si es con algún alimento. Los alimentos no reducen de manera sustancial la absorción de las quinolonas, pero sí pueden prolongar el tiempo en que se alcanza la concentración sérica máxima.¹⁷

Son bien absorbidas lo mismo por adultos sanos que por aquellos que están en estado crítico o por ancianos, pero puede haber retraso en la concentración máxima en los ancianos y en los pacientes con gran deterioro de su función renal.

En muchas FQ el volumen de distribución es superior al volumen total de agua del cuerpo, lo que les permite alcanzar concentraciones intracelulares altas. Su concentración en neutrófilos y macrófagos es superior a la sérica. El ciprofloxacino alcanza una concentración 4 a 7 veces superior dentro de los neutrófilos humanos con respecto a los niveles extracelulares, mientras que norfloxacino los duplica en los leucocitos polimorfonucleares.¹⁷

Sin embargo, las concentraciones de las quinolonas en saliva, líquido prostático, hueso y líquido cefaloraquídeo son inferiores a las del suero, excepto para pefloxacino y ofloxacino, en las cuales se ha observado una penetración de 72 y 120 %, respectivamente, en el líquido de ascitis, en comparación con la concentración sérica.⁵

La unión a proteínas plasmáticas es baja, en general entre el 20 y el 40 %, enlazándose principalmente a la albúmina. Por ello, alcanzan concentraciones altas en el tracto urinario (orina, riñón, tejido prostático) y pulmones. Atraviesan también la barrera placentaria, acumulándose en el líquido amniótico, y se excretan por la leche materna, alcanzando el 75 % de la concentración plasmática.¹⁰

La vida media de eliminación terminal en suero para algunas quinolonas es: enoxacino, 6 h; ofloxacino, 7 h; norfloxacino, ciprofloxacino y levofloxacino, 8 h; fleroxacino y pefloxacino, 10 h; y trovafloxacino, 12 h.^{6,28}

La principal vía de excreción de las quinolonas es a nivel renal, básicamente por secreción tubular, pero también por filtrado glomerular, aunque las vías de eliminación de algunas difieren. La eliminación biliointestinal es predominante en el caso de pefloxacino, por lo que es la única que no alcanza altos niveles urinarios. Algunos de los metabolitos pueden sufrir circulación entero-hepática.⁵

Por vía renal, se excretan como fármaco inalterado ofloxacino y lomefloxacino. Ciprofloxacino presenta una eliminación mixta, siendo del un 20-30 % a través de las células intestinales, y algo similar ocurre con enoxacino, norfloxacino y fleroxacino, de ahí su efectividad sobre las infecciones intestinales.^{12,17}

La vida media de los fármacos que se excretan por vía renal, aumenta cuando hay insuficiencia renal severa, por eso hay que adaptar las dosis en relación con la vía de eliminación del fármaco administrado y con el aclaramiento de creatinina: cuando es menor de 50 mL/min para ofloxacino e inferior a 30 mL/min para norfloxacino, ciprofloxacino, lomefloxacino y enoxacino. No está indicado disminuir la dosis de ácido nalidíxico y pefloxacino. Los niveles séricos son mayores en el anciano, porque la absorción es mayor y el aclaramiento renal menor.^{18,29}

Si el paciente padece disfunción hepática habrá que reducir la posología de pefloxacino y únicamente habrá que ajustar la dosis del resto de las quinolonas cuando se asocien disfunción hepática y renal o

cuando alguna de ellas sea grave. En general, en presencia de insuficiencia hepática o renal graves, se debe adecuar la dosificación según la vía principal de excreción de cada quinolona.¹⁰

Interacciones medicamentosas

La concentración sérica de las quinolonas puede disminuir en 25-90 %, cuando entre las 2-4 h de su administración oral se ingieren productos que contienen sucralfato o sales de calcio, aluminio, magnesio, hierro o cinc, como las que se hayan en antiácidos, suplementos nutricionales o suplementos minerales. La presencia de otros medicamentos puede alterar el perfil sérico de las quinolonas, tal es el caso de los bloqueadores H₂, que retrasan la absorción, y la metoclopramida, que eleva precozmente los niveles máximos de ciprofloxacino.^{5,17}

La eliminación metabólica de enoxacino se inhibe y aumentan sus niveles séricos si se administra junto con teofilina. Algo similar ocurre con ciprofloxacino y teofilina o cafeína, llegando a causar toxicidad del sistema nervioso central.^{6,17}

También, las quinolonas pueden incrementar el efecto anticoagulante de la warfarina y el riesgo de convulsiones y de estimulación del sistema nervioso central al usarse concomitantemente con antiinflamatorios no esteroideos, así como hipoglucemia y/o hiperglucemia al usarse con antidiabéticos orales o con insulina.¹⁸

Efectos adversos

La reacción adversa más importante y limitante para su uso, es que afectan el desarrollo del cartílago y por ello están contraindicadas en los niños, adolescentes, embarazadas y mujeres en lactancia. La artropatía en las especies animales juveniles, es una forma de toxicidad que se ha observado en todas las FQ. Esta fue detectada en animales jóvenes (ratas, conejos, perros), aunque con dosis superiores a las utilizadas en el hombre.^{14,30,31}

En cuanto a otras reacciones adversas, tanto en la incidencia como en el tipo de reacciones de los fármacos existen pequeñas diferencias. En su mayoría las manifestaciones son leves y retroceden al suspender el medicamento. Solo el 1-3 % de los pacientes tratados deben suspender el tratamiento por efectos adversos. Las más frecuentes son:^{5,10,12,16,17,32-37}

Efectos gastrointestinales. El efecto adverso más común se ha localizado en el tracto gastrointestinal, fundamentalmente náuseas, dolor abdominal, dispepsia, emesis, pérdida de apetito y diarrea.

Sistema nervioso central. A nivel del sistema nervioso central los efectos suelen ser mareos, cefalea, inquietud, depresión, insomnio, somnolencia, confusión, fatiga, agitación y temblores, excepcionalmente pueden presentarse reacciones psicóticas, alucinaciones y convulsiones.

Normalmente estas reacciones comienzan después de pocos días de iniciado el tratamiento y desaparecen al suspender el medicamento. Los pacientes de edad avanzada y aquellos con enfermedades del sistema nervioso central son los más susceptibles a estas complicaciones, por lo que se recomienda administrar el fármaco en estos casos bajo estrecha vigilancia y no usar dosis extremadamente altas.

Reacciones dérmicas. Durante el tratamiento con quinolonas pueden observarse reacciones cutáneas de hipersensibilidad que incluyen eritema, prurito y urticaria, las cuales son bastante infrecuentes, aunque, en general, son leves o moderadas y ceden al suspender el tratamiento. Se han descrito formas más graves, pero con una baja incidencia.

Se han descrito reacciones de fotosensibilidad con esparfloxacino, lomefloxacino y enoxacino, por lo que se debe evitar la exposición al sol hasta 5 días después de discontinuado el medicamento. Son raras con norfloxacino y ciprofloxacino, pero clinafloxacino fue retirado del mercado por esta causa.

Alteraciones analíticas. Pueden producir aumento transitorio de la aminotransferasa, leucopenia transitoria leve y eosinofilia, y ocasionalmente también, elevaciones del nivel de las transaminasas y neutropenia. Estas alteraciones son poco frecuentes y ceden cuando se interrumpe el medicamento.

Alargamiento del intervalo QT en el electrocardiograma. Pueden ocasionar arritmias ventriculares fatales. Este efecto adverso ha sido reportado con las FQ más modernas (levofloxacino, moxifloxacino, fleroxacin, trovafloxacin), y provocó la salida del mercado de grepafloxacin. Por tal motivo no deben ser aplicadas en pacientes que estén usando antiarrítmicos o que tengan antecedentes de arritmias peligrosas.

Tendinitis y rotura de tendones. Se ha reportado tendinitis y ruptura de tendones con tensiones mecánicas mínimas, en pacientes bajo tratamientos con FQ, por lo que se ha sugerido el aumento de la susceptibilidad a este tipo de fenómeno asociado con estas.

Indicaciones

Se reconoce que desde el punto de vista clínico, el gran valor que encierran las FQ es su amplio espectro bactericida, su buena absorción gastrointestinal y distribución en los tejidos, y su baja incidencia de reacciones adversas. Por lo que teniendo en cuenta estas características se recomiendan en el tratamiento de una gran variedad de infecciones, tanto en el medio hospitalario como en la comunidad.^{5,6,10,12,17,18,38-42}

Indicaciones de primera elección

Infecciones del tracto urinario complicadas. Las ITU complicadas están causadas por microorganismos gramnegativos multirresistentes (como *Pseudomonas aeruginosa*) y cocos grampositivos. Las FQ eran activas frente a todas las bacterias responsables de ITU complicadas, pero esto ha ido cambiando en los últimos años y muchas cepas de *P. aeruginosa*, estafilococos y enterococos

son en la actualidad solo moderadamente sensibles a ellas. No obstante, siguen siendo los antibióticos orales más potentes en estas infecciones.

No es aconsejable utilizarlas como terapia prolongada en sujetos con litiasis o como profilaxis en las uropatías obstructivas, porque en estas situaciones surge rápidamente resistencia.

Prostatitis. Por su excelente difusión prostática, la que logran pocos antimicrobianos, las FQ son antibióticos de primera elección en las prostatitis. Aunque, cuando las orinas son alcalinas pueden perder eficacia.

Usadas durante 4-6 semanas se han obtenido porcentajes de curación del 65-90 %, iguales o superiores a los obtenidos con otros antibióticos. Ciprofloxacino y ofloxacino 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 *P. aeruginosa* o enterococos, por tanto hay mayores posibilidades de fracaso terapéutico.

Huesos y articulaciones. Su significativa difusión ósea y su espectro sobre estafilococos y gramnegativos, han convertido a las FQ en antimicrobianos de primera elección en el tratamiento de la osteomielitis, permitiendo su aplicación en tratamientos prolongados por vía oral.

Infección por pseudomonas en pacientes con fibrosis quística. Desempeñan actualmente una importante función en los pacientes con fibrosis quística, los cuales se contaminan frecuentemente con *P. aeruginosa* y cepacea.

Estos fármacos, al igual que los antibióticos antipseudomonas inhalados, son eficaces en el control de las infecciones respiratorias recurrentes en estos pacientes. No obstante, las exacerbaciones severas generalmente requieren hospitalización y la administración de antibióticos intravenosos (un aminoglucósido con un b-lactámico activo frente a pseudomonas).

Infecciones gastrointestinales. Las FQ son óptimas para combatir las infecciones entéricas bacterianas, por su buena absorción por vía oral y producir altas concentraciones intraluminales en tejido, macrófagos e intestino, así como por sus grandes volúmenes de distribución y vidas medias. Por ello, están indicadas en las fiebres entéricas: tifoidea y paratifoidea, shigellosis, diarrea enterotoxigénica causada por *E. coli*, cólera, diarrea del viajero y colitis asociada a *Clostridium difficile* y *Yersinia enterocolítica*.

Indicaciones alternativas

Infecciones del tracto urinario no complicadas. Las FQ pueden ser efectivas contra *E. coli*, que es el patógeno más frecuente en las ITU no complicadas (80 %) y *Proteus mirabilis* y *Klebsiella* spp., que son también frecuentes.

No obstante, aunque han demostrado ser eficaces en el tratamiento de ITU no complicadas, no se recomiendan como antibióticos de primera elección debido a que existen mejores alternativas como el cotrimoxazol, betalactámicos y aminoglucósidos.

Enfermedades del tracto respiratorio. Cada día es más generalizado el uso de FQ en las infecciones del tracto respiratorio, tanto del superior como del 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, encontrándose entre los más sensibles *H. influenzae*, *Moxarella catarrhalis*, *E. coli*, *S. aureus* y algunas especies de *Legionella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*.

Enfermedades de transmisión sexual. 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 penicilinasas o cepas con resistencia mediada por plásmido a las tetraciclinas. Además, en dosis única, presentan una excelente actividad en la gonorrea no complicada.

Además, las FQ han demostrado ser una alternativa eficaz en los casos de uretritis no gonocócica debida a *Chlamydia trachomatis*, a pesar de que el tratamiento estándar sigue siendo doxiciclina o azitromicina, siendo la más activa ofloxacino. También son eficaces en el tratamiento del chancroide (*Haemophilus ducreyi*), aunque se continúan considerando un tratamiento alternativo.

Infecciones de piel y partes blandas. Si bien es cierto que los antimicrobianos de primera elección para las infecciones cutáneas debidas a estafilococos y algunas cepas de estreptococos, siguen siendo los betalactámicos, las FQ constituyen una alternativa terapéutica. Ciprofloxacino se recomienda en infecciones mixtas, úlceras de decúbito y abscesos subcutáneos por gramnegativos aerobios.

Otras indicaciones

Otitis externa maligna. La otitis externa invasiva, también llamada maligna, es una patología poco frecuente causada por *P. aeruginosa*, que responde a la terapia con dosis altas de FQ sistémicas. Ciprofloxacino es uno de los tratamientos de elección.

Infecciones sistémicas graves. En pacientes con bacteriemia, el tratamiento con ciprofloxacino u ofloxacino ha sido eficaz, sobre todo en las causadas por enterobacterias, aunque menos en las causadas por *P. aeruginosa*.

Fiebre en pacientes neutropénicos. El uso de ciprofloxacino y tobramicina ha resultado ser tan seguro y eficaz como el uso de piperacilina y tobramicina.

Tuberculosis. Ciprofloxacino y ofloxacino en combinación con otras drogas tuberculostáticas, ha demostrado efectividad en pacientes con *M. tuberculosis* que han hecho resistencia o intolerancia al tratamiento convencional. Estas quinolonas también han demostrado ser eficaces en el tratamiento de pacientes infectados por *M. avium complex*, *M. leprae* y *M. fortuitum*.

Endocarditis. El uso de FQ para el tratamiento de la endocarditis es limitado. Sin embargo, ciprofloxacino asociado con rifampicina, ambas por vía oral, son una alternativa para el tratamiento de la endocarditis infecciosa derecha por *S. aureus* en pacientes tratados por vía IV, cuando no toleran más esta condición y deben pasar a tratarse oralmente.

Usos excepcionales en Pediatría

La revisión de datos sobre eficacia y seguridad en Pediatría concluye que su uso en menores de 18 años solo está justificado en infecciones graves por gérmenes multirresistentes. No obstante, existen experiencias en niños y neonatos con: infecciones broncopulmonares por pseudomonas, en pacientes con fibrosis quística; infecciones urinarias complicadas por *Enterobacteriaceae* y *P aeruginosa*; otitis media crónica supurada, causada por *P. aeruginosa*; infecciones del sistema nervioso central resistentes a otros antibióticos; infecciones en pacientes inmunodeprimidos por bacilos gramnegativos, como *P. aeruginosa*, o cocos grampositivos, resistentes a otros antibióticos; infecciones gastrointestinales por *Salmonella* y *Shigella*.

Dosificación^{1,43}

Ácido nalidíxico: 1 g cada 6 h (oral); niños: 50 mg/kg/día cada 6-12 h

Norfloxacino: 400 mg cada 12 h (oral)

Enoxacino: 200-400 mg cada 12 h (oral)

Ofloxacino: 200-400 mg cada 12 h (oral-IV)

Pefloxacino: 400 mg cada 12 h (oral- IV)

Ciprofloxacino: 250-750 mg cada 12 h (oral); 1 000 mg cada 24 h (oral); 200-400 mg cada 12 h (IV); niños: 5-15 mg/kg/12 h (oral); 4-8 mg/kg /12 h (IV)

Lomefloxacino: 400 mg cada 24 h (oral)

Levofloxacino: 250-750 mg cada 12-24 h (oral-IV)

Esparfloxacino: 400 mg inicial y después 200 mg cada 24 h (oral)

Gatifloxacino: 200-400 mg cada 24 h (oral-IV)

Moxifloxacino: 400 mg cada 24 h (oral)

Clinafloxacino: 200 mg cada 12 h (IV)

Trovafloxacino (alatrofloxacino): 200 mg cada 24 h (IV)

Gemifloxacino: 320 mg cada 24 h (oral)

Summary

Present situation of quinolones

The quinolones are antimicrobial agents that have attained their highest development in the last years. After obtaining nalidixic acid, in 1962, several compounds were developed with similar characteristics that were only established as urinary antiseptics and that were the first generation of quinolones until

1978, when the addition of a piperazinyl group in position 7 and an atom of fluor in position 6 made possible the development of a series of antibacterial agents called piperazinyl fluoroquinolones, or simply fluoroquinolones. The first of them was norfloxacin, with which a greater antimicrobial activity of the group and its systemic use was achieved. For years, the fluoroquinolones were considered as an homogeneous group of antibiotics with similar characteristics and, therefore, as the second and last possibility of generation of quinolones, but the chances of transformation of their chemical structure have produced a vertiginous development of this group, which makes it the most accelerated within the antibiotics, with compounds of higher antibacterial spectrum, tissue penetration and safety and with a lower manifestation of antimicrobial resistance that has been proved up to now. At present, there are 4 generations of quinolones, their use is wider and their development continues. As a result of it, it is made a review that includes spectrum and mechanism of action, bacterial resistance, pharmacodynamics and pharmacokinetics, drug interactions, adverse effects, indications and dosage of the most used.

Key words: Quinolones, action spectrum, action mechanism, bacterial resistance, pharmacokinetics, drug interactions, adverse effects, indications, dosage.

Referencias Bibliográficas

1. Sweetman SC ed. Martindale. The complete drug reference. Thirty-third edition. London: The Bath Press; 2002.
2. Emmerson AM, Jones AM. The quinolones: decades of development and use. J Antimicrob Chemother. 2003 May;51(Suppl 1):13-20. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12702699&query_hl=16
3. Andersson MI, MacGowan AP. Development of the quinolones. J Antimicrob Chemother. 2003 May;51(Suppl 1):1-11. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12702698&query_hl=21
4. Programa de actualización continua para infectología. Terapia antiinfecciosa. Quinolonas. 2003. Disponible en: http://www.drscope.com/pac/infecto-1/c3/in1c3_p18.htm
5. Vacarezza M. Quinolonas. 2000. Disponible en: <http://www.infecto.edu.uy/terapeutica/atbfa/quino/framec.html>
6. Polanía R. Quinolonas en pediatría. Disponible en: <http://www.encolombia.com/vol33n3-pediatria-quinolonas.htm>
7. Benes J. Review and categorization of quinolone antibiotics. Klin Mikrobiol Infekc Lek. 2005 Feb;11(1):4-14. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15832257&query_hl=1
8. García Rodríguez JA, Muñoz Bellido JL. Qué nuevas fluoroquinolonas podemos esperar? Disponible en: http://www.google.com/cu/search?q=cache:m3aXgnBVtVgJ:www.seq.es/seq/0214-3429/16/supp1/49.pdf+se+necesitan+nuevas+quinolonas%3F&hl=es&lr=lang_es&ie=UTF-8
9. Fujikawa K, Chiba M, Tanaka M, Sato K. In Vitro Antibacterial Activity of DX-619, a Novel Des-Fluoro(6) Quinolone. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Jul;49(7):3040-5. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15980395&query_hl=25
10. Azparren Andía A. Fluoroquinolonas. Bit 1997;5(5). Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/>

[WebGN/SOU/publicac/bj/textos/v5n5.htm](http://www.sld.cu/webgn/sou/publicac/bj/textos/v5n5.htm)

11. Cué Brugueras M, Morejón García M. Antibacterianos de acción sistémica. Parte III. Rev Cubana Med Gen Integr. 1999;15(2):156-67. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol15_2_99/mgi08299.htm
12. King DE, Malone R, Lilley SH. New Classification and Update on the Quinolone Antibiotics. Am Family Physician 2000;61(9):2741-8.
13. Oliphant CM, Green GM. Quinolones: A comprehensive review. Am Fam Physician. 2002;65(3):455-64.
14. Morejón García M, Salup Díaz R. Actualización en quinolonas. Electrón J Biomed. 2003;1(3). Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2003/n3/morejon2.html>
15. Davis R. Ciprofloxacin: an update review of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability. Drugs. 1996;51:1019-34.
16. Dalhoff A, Schmitz FJ. In vitro antibacterial activity and pharmacodynamics of new quinolones. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2003 Apr;22(4):203-21.
17. Ball P. Future of the quinolones. Semin Respir Infect. 2001 Sep 16(3):215-24.
18. Cordiés Jackson L, Machado Reyes LA, Hamilton Cordiés ML. Quinolonas y terapia antimicrobiana. Acta Médica. 1998;8(1):58-65. En: http://www.infomed.sld.cu/revistas/act/vol8_1_98/act08198.htm
19. Alós JI. Formación médica continuada. Quinolonas. Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica 2003;21(5):261-8. En: http://db.doyma.es/.../doyma/mrevista.pubmed_full?inctrl=05ZI0106&rev=28&vol=21&num=5&pag=261
20. Ruiz J. Mechanisms of resistance to quinolones: target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection. J Antimicrob Chemother. 2003 May;51(5):1109-17.
21. Talens-Visconti R, Garrigues TM, Canton E. Mechanisms of bacterial resistance to quinolones. Rev Esp Quimioter. 2002 Mar;15(1):25-31.
22. Schmitz FJ, Higgins PG, Mayer S, Fluit AC, Dalhoff A. Activity of quinolones against Gram-positive cocci: Mechanism of drug action and bacterial resistance. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002;21:647-59. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=22259863&dopt=Abstract
23. Bearden DT, Danziger LH. Mechanism of action and resistance to quinolones. Pharmacotherapy 2001 Oct;21(10 Pt 2):224S-232S.
24. Muñoz-Bellido JL, Alonzo Manzanares MA, Martínez Andrés JA, Gutiérrez-Zufiaurre MN, Oriz M, Segovia Hernández M, et al. Efflux-pump-mediated quinolone resistance in Staphylococcus aureus strains wild-type gyrA, gyrB, grlA and norA. Antimicrob Agents Chemother. 1999;43:354-6. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=99143905&dopt=Abstract
25. Mazzariol A, Tokue Y, Kanegawa TM, Cornaglia G, Nikaido H. High-level fluoroquinolone-resistant isolates of Escherichia coli overproduce multidrug efflux protein AcrA. Antimicrob Agents Chemother. 2000;44:3441-3. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=20536224&dopt=Abstract
26. Piddock LJV, White DG, Gensberg K, Pumbwe L, Griggs DJ. Evidence for an efflux pump mediating multiple antibiotic resistance in Salmonella enterica serovar Typhimurium. Antimicrob Agents Chemother. 2000;44:3118-21. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=20493122&dopt=Abstract

27. Pascual A. Las resistencias como factor limitante de la utilización de quinolonas. Disponible en: http://www.google.com/cu/search?q=cache:m3aXgnBVtVgJ:www.seq.es/seq/0214-3429/16/supp1/49.pdf+se+necesitan+nuevas+quinolonas%3F&hl=es&lr=lang_a.es&ie=UTF-8
28. Lister PD, Sanders CC. Pharmacodynamics of levofloxacin and ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 1999;43:79-86. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=99308834&dopt=Abstract
29. Bauernfeind A. Comparison of the antibacterial activities of the quinolones Bay 12-8039, gatifloxacin (AM 1155), trovafloxacin, clinafloxacin, levofloxacin and ciprofloxacin. *J Antimicrobic Chemother*. 1997;40:639-51.
30. Nicolle LE. Quinolones in the aged. *Drugs*. 1999;58(Suppl 2):49-51.
31. San Joaquin VH, Stull TL. Antibacterial agents in Pediatrics. *Infect Dis Clin North Am*. 2000;1(2):145-8.
32. Schaati CB. Pediatric use of quinolones. *Pediatr Infect Dis*. 1999;18:469-70.
33. Cunha BA. Antibiotic side effects. *Med Clin North Am* 2001;85(1):149-85
34. Grau S, Alvarez-Lerma F, Marin M, Gimeno JL. Problemática y soluciones actuales en el tratamiento de las infecciones por microorganismos grampositivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2001;19:393-8.
35. Tran JH, Jacoby GA. Mechanism of plasmid-mediated quinolone resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:5638-42. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=21957176&dopt=Abstract
36. Oliphant CM, Green GM. Quinolones: a comprehensive review. *Am Fam Physician*. 2002 Feb 1;65(3):455-64.
37. Casparian JM, Luchi M, Moffat RE, Hinthorn D. Quinolones and tendon ruptures. *South Med J*. 2000 May;93(5):488-91.
38. Owens RC. Clinical use of the fluoroquinolone. *Med Clin North Am*. 2000;84(6):1447-69.
39. Wise R, Honeybourne D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones in the respiratory tract. *Eur Respir J*. 1999;14:221-9. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=99418388&dopt=Abstract
40. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163: 1730-54. Disponible: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=21294717&dopt=Abstract
41. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2000;31:347-82. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=20472074&dopt=Abstract
42. Jacobs MR. Fluoroquinolones as chemotherapeutics against mycobacterial infections. *Curr Pharm Des*. 2004;10(26):3213-20. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15544510&query_hl=1
43. MD Consult Core Collection. Disponible en: www.mdconsult.com

Recibido: 3 de enero de 2005. Aprobado: 31 de enero de 2005.

Lic. *Manuel Cué Brugueras*. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Calle 27 No. 110

entre M y N, El Vedado, municipio Plaza de la Revolución, Ciudad de La Habana, Cuba.

¹Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. Especialista en Información Científico Técnica. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas.

²Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario "Manuel Fajardo"

³Especialista de Iº Grado en Pediatría. Intensivista Pediátrica. Hospital Universitario "Pedro Borrás"