

Quinolonas

Juan-Ignacio Alós

Servicio de Microbiología. Hospital de Móstoles. Madrid. España.

Las quinolonas actúan inhibiendo enzimas (topoisomerasas) indispensables en la síntesis del ADN. Tienen una actividad bactericida que depende de la concentración. Su espectro se ha ido ampliando, sobre todo desde la introducción de un átomo de flúor en la posición 6 (fluoroquinolonas).

Se usan en una gran variedad de infecciones como tratamiento de elección o alternativo, tanto a nivel hospitalario como extrahospitalario. Según el compuesto se emplean en infecciones del tracto urinario, enfermedades de transmisión sexual, osteomielitis crónica, infecciones del tracto respiratorio e infecciones sistémicas graves, entre otras.

El surgimiento y extensión de resistencia a quinolonas ha limitado su uso en algunos casos y puede condicionarlo en el futuro en otros. Existen estrategias para minimizar la extensión de la resistencia. Son bien toleradas y seguras. Los efectos adversos más frecuentes se observan a nivel gastrointestinal y del sistema nervioso central.

Palabras clave: Quinolonas. Fluoroquinolonas. Agentes antimicrobianos. Revisión.

Quinolones

Quinolones act by inhibiting enzymes (topoisomerases), which are indispensable to DNA synthesis. Their bactericidal activity is concentration-dependent. Their spectrum has become broader, especially since the introduction of a fluorine atom at position 6 (fluoroquinolones).

They are used as the treatment of choice or as alternative therapy in a wide variety of infections, both in the hospital and non-hospital setting. Depending on the compound, they are used in urinary tract infections, sexually transmitted diseases, chronic osteomyelitis, respiratory tract infections, and severe systemic infections, among others.

The upsurge and extent of quinolone resistance has limited the use of these agents in some cases and in future may determine their use in others. There are strategies to minimize the spread of resistance.

Quinolones are safe and well tolerated. The most frequent adverse effects are gastrointestinal and those affecting the central nervous system.

Key words: Quinolones. Fluoroquinolones. Antimicrobial agents. Review.

Correspondencia: Dr. J.I. Alós.
Servicio de Microbiología. Hospital de Móstoles.
Río Júcar, s/n. 28935 Móstoles. Madrid. España.
Correo electrónico: nachoalos@microb.net

Manuscrito recibido el 7-02-2003; aceptado el 17-02-2003.

Introducción

En los años sesenta del siglo pasado se introdujo en la práctica clínica el ácido nalidíxico, la primera quinolona usada como antiinfeccioso. Sin embargo, la importancia de este grupo radica en las modificaciones que a partir de finales de los años 1970 se introdujeron en el núcleo de la molécula de la 4-quinolona y que han originado un gran número de agentes antibacterianos. Aunque se pretende hacer una revisión general de quinolonas, nos referiremos sobre todo a las más usadas en España.

Estructura química y clasificación

Las quinolonas de uso clínico tienen una estructura formada por dos anillos, con un nitrógeno en la posición 1, un grupo carbonilo en la posición 4 y un grupo carboxilo en la posición 3 (fig. 1). La potencia y el espectro aumentan de manera significativa cuando llevan un átomo de flúor en la posición 6. Frente a bacterias gramnegativas también aumenta la potencia si en la posición 7 hay un grupo piperacínico (norfloxacin, ciprofloxacino) o un grupo metil-piperacínico (ofloxacino, levofloxacino, gatifloxacino). Además, sustituyentes metilo en el grupo piperacínico mejoran la biodisponibilidad oral. Aquellos compuestos que llevan en la posición 7 un doble anillo derivado del anillo pirrolidónico aumentan su actividad sobre bacterias grampositivas (moxifloxacino). Un grupo metoxi en la posición 8 mejora la actividad frente a anaerobios (moxifloxacino, gatifloxacino)^{1,2}.

Al igual que las cefalosporinas, las quinolonas pueden clasificarse en generaciones^{3,4}. Las de primera generación (ácido nalidíxico, ácido pipemídico), poco usadas actualmente, tienen actividad frente a enterobacterias y algún otro gramnegativo y son prácticamente inactivas frente a grampositivos, patógenos atípicos y anaerobios. Alcanzan concentraciones bajas en suero, su distribución sistémica es baja y sólo pueden usarse para tratamiento de algunas infecciones urinarias. A partir de aquí ya incorporan un átomo de flúor en la posición 6 y se llaman fluoroquinolonas. Las de segunda generación (norfloxacino) presentan una mucho mayor actividad frente a gramnegativos, incluida *Pseudomonas aeruginosa*, son activas frente a algunos patógenos atípicos, pero tienen moderada actividad frente a grampositivos y prácticamente nula frente a anaerobios. Las concentraciones en suero y muchos tejidos son bajas, por lo que no se usan en infecciones sistémicas. Las de tercera generación (ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino) mantienen las características de las de la segunda, pero además tienen una mejor actividad frente a grampositivos y patógenos atípicos. Por sus propiedades

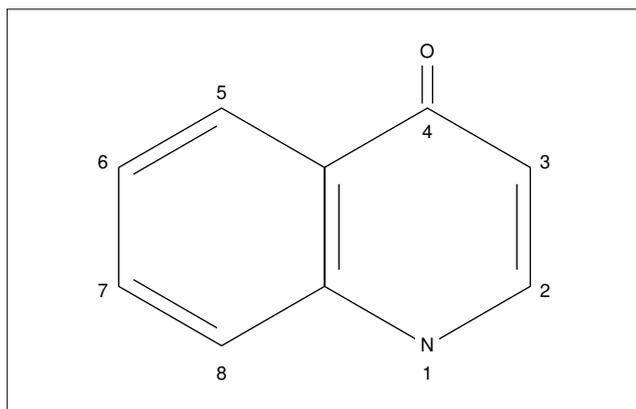


Figura 1. Estructura de la 4-quinolona, molécula de donde derivan muchas de las quinolonas usadas en la práctica clínica.

farmacocinéticas, éstas y las de la siguiente generación pueden usarse para tratamiento de infecciones sistémicas. Las de cuarta generación (moxifloxacino) aportan una mejora en la actividad frente a grampositivos y además una buena actividad frente a anaerobios.

Levofloxacino, incluido entre las de tercera generación, es más activo que otras de su grupo frente a grampositivos y su pico sérico es lo suficientemente alto como para obtener un buen índice terapéutico frente a estos microorganismos.

Farmacocinética y farmacodinamia

Se absorben bien tras administración oral, siendo su biodisponibilidad de buena a excelente, en casi todos los casos superior al 50% y en algunos cercana al 100% (tabla 1). En las de administración oral e intravenosa, los niveles en suero tras administración oral son parecidos a los que se alcanzan tras administración intravenosa, lo que tiene como ventaja la posibilidad de uso en terapia secuencial.

Las concentraciones máximas en suero son bajas en el caso del ácido nalidixico, ácido pipemídico y norfloxacino, y de 2-7 mg/l para las de tercera y cuarta generación (tabla 1).

La unión a proteínas plasmáticas es baja, en general entre el 20 y el 40%, y se unen principalmente a albúmina⁵ (tabla 1).

La vida media plasmática varía de 1,5 a 17 h (tabla 1).

Las fluoroquinolonas se distribuyen ampliamente por el organismo. El volumen de distribución es alto, en muchos casos superior al volumen total de agua del cuerpo, lo que supone que alcanzan concentraciones intracelulares altas. Su concentración en tejido prostático, bilis, pulmón, neutrófilos y macrófagos es superior a la sérica. La concentración en líquido cefalorraquídeo es en general inferior a la mitad de la concentración sérica.

Varias se eliminan mayoritariamente por vía renal (ácido pipemídico, ofloxacino, levofloxacino), otras por vías no renales (moxifloxacino) y otras por ambas vías (norfloxacino, ciprofloxacino).

Dependiendo del porcentaje de eliminación renal de cada compuesto debe o no ajustarse la dosis en caso de insuficiencia renal. Cuando el aclaramiento de creatinina está por debajo de 50 ml/min se recomienda reducir la dosis de ofloxacino y levofloxacino, y cuando está por debajo de 30 ml/min de norfloxacino y ciprofloxacino.

En la tabla 1 pueden observarse algunos parámetros farmacocinéticos de las quinolonas más usadas en España.

Las quinolonas pueden presentar interacciones con otros fármacos⁶. Cuando entre las 2-4 h de su administración oral se ingieren productos que contienen cationes del tipo de calcio, aluminio, magnesio, hierro o cinc, como pueden ser antiácidos, suplementos nutricionales, suplementos minerales o multivitamínicos o sucralfato, la concentración sérica de las quinolonas puede reducirse entre el 25-90%.

Las quinolonas pueden incrementar el efecto anticoagulante de la warfarina y los niveles de cafeína, ciclosporina y teofilina. También pueden aumentar el riesgo de convulsiones y de estimulación del sistema nervioso central al usarse concomitantemente con antiinflamatorios no esteroideos. Además, pueden provocar hipoglucemia y/o hiperglucemia al usarse con antidiabéticos orales o con insulina.

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 en último caso el éxito clínico, el cociente de la concentración máxima en suero ($C_{máx}$) y de la concentración inhibitoria mínima (CIM). Este cociente $C_{máx}/CIM$ 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 concentración sérica-tiempo y la CIM (AUC/CIM), que debe ser mayor de 125⁷, aunque para neumococo se han propuesto valores mayores de 30⁸.

TABLA 1. Algunos parámetros farmacocinéticos de las quinolonas más usadas en España

Compuesto	Dosis oral (mg)	$C_{máx}$ (mg/l)	$t_{1/2}$ (h)	Biodisponibilidad (%)	Vd (l/kg)	Excreción renal (%)*	Metabolismo (%)
Ácido pipemídico	400	4,0	3,0	93	1,4-2,0	75	-
Norfloxacino	400	1,5	3,3	40-60	0,6	30-50	20
Ciprofloxacino	500	2,5	3,6	70-75	2,0-3,0	60-70	30
Ofloxacino	400	4,0	5,0	> 95	1,2-1,4	90	3
Levofloxacino	500	5,0	7,0	> 95	1,4	80	5
Moxifloxacino	400	3,0	13,0	90	3,0	40	50

*Porcentaje de la dosis acumulado en orina a las 24 h.

$C_{máx}$: concentración máxima en suero; $t_{1/2}$: semivida plasmática; Vd: volumen de distribución.

TABLA 2. Actividad *in vitro* de las principales quinolonas usadas en España frente a varios de los patógenos más importantes en la práctica clínica

Patógenos	CIM ₉₀ (mg/l)					
	Ácido nalidíxico	Norfloxacino	Ciprofloxacino	Ofloxacino	Levofloxacino	Moxifloxacino
<i>Escherichia coli</i>	4	0,12	0,06	0,12	0,12	0,12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8	0,25	0,12	0,25	0,12	0,5
<i>Proteus mirabilis</i>	8	0,25	0,06	0,25	0,12	0,12
<i>Proteus vulgaris</i>	8	0,12	0,06	0,25	0,12	0,25
<i>Enterobacter cloacae</i>	8	0,25	0,12	0,25	0,25	0,25
<i>Citrobacter freundii</i>	8	0,5	0,12	0,5	0,25	0,5
<i>Morganella morganii</i>	8	0,12	0,06	0,25	0,25	0,25
<i>Serratia marcescens</i>	> 16	2	0,5	1	1	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	> 16	4	2	8	4	16
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	0,06	≤ 0,06	0,12	0,06	0,06
<i>Campylobacter jejuni</i>	8	2	0,5	2	2	2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4	0,5	0,12	0,25	0,12	0,12
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	2	0,06	0,015	0,06	0,06	0,06
<i>Neisseria meningitidis</i>	1	0,03	0,015	0,03	0,03	0,06
<i>Staphylococcus aureus</i>	> 16	2	1	0,5	0,5	0,12
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	> 16	16	2	2	1	0,25
<i>Enterococcus faecalis</i>	> 16	8	4	4	2	2
<i>Chlamydia trachomatis</i>	> 16	16	2	1	0,5	0,25
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	–	–	1	1	0,5	0,25
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	–	8	2	1	1	0,25
<i>Legionella</i>	1	0,5	0,12	0,12	0,06	0,06
<i>Bacteroides fragilis</i>	> 16	> 16	16	8	8	1

CIM₉₀: concentración inhibitoria mínima del 90% de las cepas.

Espectro de actividad

En la tabla 2 puede observarse una recopilación sobre la actividad antibacteriana de las quinolonas más usadas frecuentemente en nuestro país.

Las fluoroquinolonas son claramente más activas frente a bacterias gramnegativas que las primeras quinolonas como el ácido nalidíxico o el ácido pipemídico. Además, presentan actividad frente a *P. aeruginosa* y frente a bacterias grampositivas, aunque en diferentes grados (tabla 2). Frente a gramnegativos, el más potente en general es ciprofloxacino.

Levofloxacino y sobre todo moxifloxacino tienen claramente aumentada su actividad frente a grampositivos⁹. Moxifloxacino es además activo frente a anaerobios, algo frente a los que otras quinolonas tenían limitada actividad.

Frente a neumococo el más activo es moxifloxacino.

Existen fluoroquinolonas activas frente a algunas micobacterias, entre las que se incluye *Mycobacterium tuberculosis*.

Las quinolonas no son activas frente a *Treponema pallidum*.

La concentración bactericida mínima (CBM) de las quinolonas es de 1-4 veces la CIM. Tienen un efecto postantibiótico de 1-3 h, que depende del microorganismo concreto y de la quinolona, y que tiende a ser mayor al aumentar la concentración del antimicrobiano y la duración de la exposición al mismo.

Mecanismos de acción y resistencia

Como en otros antibióticos el mecanismo de acción es complejo. 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 ATP¹². 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; en neumococo también se han comunicado pequeños incrementos de CIM asociados a mutaciones en una diana secundaria¹³. La topoisomerasa IV separa las hebras de ADN tras cada replicación. También tiene una actividad relajante sobre la cadena de ADN¹².

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 enzima¹⁴. 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.

El mecanismo más importante de resistencia es la alteración de su diana^{11,15}. Alteraciones en alguna de las subunidades de la ADN-girasa o de la topoisomerasa IV son los mecanismos más prevalentes. Las mutaciones en *gyrA*, el gen que codifica la subunidad A de la ADN-girasa, es el mecanismo más común en gramnegativos, mientras que mutaciones en *parC*, el gen que codifica la subunidad C de la topoisomerasa IV, es el mecanismo más frecuente en grampositivos. Sin embargo, en el caso específico de algunas quinolonas (p. ej., gemifloxacino y esparfloxacino) mutaciones en *gyrA* de grampositivos parecen ser el principal mecanismo de resistencia¹¹. Mutaciones que afectan a la subunidad B de la ADN-girasa y a la subunidad E de la topoisomerasa IV también se han observado, pero mucho menos, y con frecuencia secundarias a mutaciones en las otras 2 subunidades. Las mutaciones suelen darse en una región concreta de esos genes que se denomina QRDR (región determinante de la resistencia a quinolonas, del inglés *quinolone resistance-determining region*) y que en GyrA está entre los aminoácidos 67 y 106. Cambios en los aminoácidos en la QRDR alteran la estructura del sitio al que se unen las quinolonas en el complejo girasa-ADN y la resistencia se debe a disminución de la afinidad de la quinolona por dicho complejo¹⁶.

En bacterias gramnegativas se han descrito resistencias de bajo nivel por alteraciones en las porinas que hay en la membrana externa¹⁷. Recientemente se ha constatado que la sobreexpresión de bombas de expulsión activa puede llevar a resistencia a quinolonas tanto en grampositivos como en gramnegativos¹⁸⁻²⁰.

Varios mecanismos pueden coexistir en la misma cepa.

Resistencia transferible mediada por plásmidos sólo se ha confirmado en un número pequeño de cepas de *Klebsiella pneumoniae*²¹. El plásmido lleva un gen que codifica una proteína denominada Qnr que protege a la ADN-girasa, sin que se sepa cómo, de la acción de las quinolonas^{21a}.

Indicaciones clínicas y dosificación

Las quinolonas (principalmente las fluoroquinolonas) se usan para el tratamiento de una gran variedad de infecciones, tanto en el medio hospitalario como en el ámbito extrahospitalario. A continuación se exponen las principales.

Infecciones del tracto urinario

Por su actividad frente a enterobacterias, las principales causantes de infecciones urinarias, y porque varias se eliminan de forma significativa por vía renal se han usado y mostrado eficaces en estas infecciones²². En mujeres con cistitis aguda no complicada causada por cepas de *E. coli* sensibles tratamientos de 3 días han demostrado la misma eficacia que 3 días de cotrimoxazol. Dosis únicas también

se han mostrado eficaces y equivalentes a tratamientos más prolongados²³.

En Estados Unidos se ha constatado en los últimos años una aumento de la resistencia de cepas de *E. coli* aisladas de orina a cotrimoxazol y ampicilina²⁴ y ya hay quien opina que las fluoroquinolonas deberían ser el tratamiento de elección de cistitis aguda no complicada si la resistencia a cotrimoxazol es mayor del 10-20% o se trata de pacientes con factores de riesgo de resistencia a cotrimoxazol²⁵. En España hace años que la resistencia a cotrimoxazol superó el 20% y las quinolonas se han usado con profusión para tratar infecciones urinarias, observándose un aumento de la resistencia con el tiempo (v. apartado "Problemas de resistencia").

En mujeres con pielonefritis no complicada tratamientos de 7 a 10 días con fluoroquinolonas han demostrado eficacia similar a la de cotrimoxazol.

También se han usado en profilaxis de infecciones recurrentes, donde resultan muy eficaces.

En infecciones urinarias complicadas, con frecuencia causadas por bacilos gramnegativos resistentes a antibióticos, incluida *P. aeruginosa*, se consideran uno de los tratamientos de primera elección, especialmente ciprofloxacino. En este ámbito el problema ha sido el surgimiento de resistencias²⁶. Son muy útiles en pacientes hospitalizados por infecciones urinarias por la posibilidad de reemplazar la terapia intravenosa por oral (reducción de hospitalización y de costes).

Las fluoroquinolonas se concentran en tejido prostático, con niveles inferiores en líquido prostático. La prostatitis es una infección difícil de tratar, ya que muchos antibióticos no penetran bien en tejido prostático. Con las quinolonas usadas durante 4-6 semanas se han obtenido porcentajes de curación del 65-90%, iguales o superiores a los obtenidos con otros compuestos²². Los fracasos del tratamiento se han asociado sobre todo al aislamiento de bacterias como *P. aeruginosa* o enterococo.

Enfermedades de transmisión sexual

El tratamiento suele ser empírico y ambulatorio, por lo que en el caso de las uretritis, por ejemplo, se requieren antibióticos que cubran patógenos tan distintos como gonococo o *C. trachomatis*. Como ya se ha visto, algunas quinolonas tienen esa actividad. Las dosis únicas de varias fluoroquinolonas (ciprofloxacino, ofloxacino y otras) son muy eficaces para tratar uretritis y cervicitis gonocócica no complicada y como tal se usan como alternativa a ceftriaxona²⁷. También se han mostrado eficaces en infecciones gonocócicas rectales y algo menos (< 90%) en faringitis gonocócica. El surgimiento y extensión de resistencia a fluoroquinolonas del gonococo puede limitar su uso en algunas áreas²⁸.

En infecciones por *C. trachomatis* las dosis únicas han fracasado y se han usado tratamientos a las dosis estándar durante 7 días, con resultados semejantes a los antibióticos con que se comparaban.

También se han usado para tratamiento de la enfermedad inflamatoria pélvica, un síndrome producido por microorganismos entre los que se incluyen algunos patógenos de transmisión sexual como gonococo o *Chlamydia*. Los Centers for Disease Control (CDC) recomiendan actualmente como tratamiento oral de

elección la combinación de ofloxacino y metronidazol durante 14 días²⁷.

Infecciones gastrointestinales y abdominales

En principio tenían una excelente actividad *in vitro* frente a los principales patógenos causantes de gastroenteritis (*Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*, *Campylobacter* y otros). Algunas quinolonas alcanzan en el intestino niveles muy superiores a los séricos y una parte se elimina por bilis. Por las anteriores razones se han usado con eficacia para tratar aquella minoría de casos de gastroenteritis que requieren tratamiento antibiótico. Sin embargo, han surgido problemas de resistencia, sobre todo en *Campylobacter*^{29,30}. Actualmente, más de la mitad de las cepas de *Campylobacter* que se aíslan en España son resistentes a quinolonas.

Se han usado en prevención de diarrea del viajero, con buenos resultados aunque esta práctica no se recomienda³¹, se prefiere tratar al comienzo de la diarrea³².

En pacientes con cirrosis el uso de norfloxacino o de ciprofloxacino se ha mostrado eficaz para prevenir la peritonitis bacteriana espontánea³³.

Infecciones óseas

Las fluoroquinolonas, por su amplio espectro de acción y sus propiedades farmacocinéticas, permiten realizar terapias extrahospitalarias que conllevan reducción de costes y mejoran la calidad de vida de los pacientes.

La experiencia clínica acumulada, sobre todo con ciprofloxacino, y su seguridad, los convierte en uno de los mejores antibióticos para el tratamiento de la osteomielitis crónica. En las producidas por enterobacterias hay quien las considera de primera elección, mientras que son alternativa en las producidas por *P. aeruginosa* y *S. aureus*, por los problemas de surgimiento de resistencia durante el tratamiento que implican persistencia de la infección³⁴.

Infecciones de piel y tejidos blandos

Aunque se han usado en varios tipos de estas infecciones, en muchos casos con resultados aceptables, actualmente no son tratamiento de elección en la mayoría de estas infecciones, ni siquiera alternativa en el caso de infecciones producidas por estafilococos resistentes a metilicina, por resistencia o surgimiento de resistencia durante el tratamiento.

Infecciones del tracto respiratorio

En el tratamiento de la neumonía nosocomial, causada frecuentemente por bacilos gramnegativos, se han obtenido buenos resultados clínicos, mejores en las producidas por enterobacterias que en las causadas por *P. aeruginosa*^{35,36}. Ante la sospecha de *P. aeruginosa* se recomiendan a dosis altas y asociadas a otro antibiótico antiseudomónico.

Ciprofloxacino, ofloxacino y otras quinolonas de tercera generación presentan una moderada actividad intrínseca frente a neumococo. Aunque se han usado en el tratamiento de infecciones respiratorias extrahospitalarias no se deberían aconsejar por la posibilidad de surgimiento de resistencias³⁷ o por sobreinfecciones³⁸. Sin embargo, existen actualmente quinolonas como levofloxacino y, sobre todo, moxifloxacino,

que cubren la gran mayoría de los posibles causantes de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) (neumococo, tanto sensible como resistente a betalactámicos y macrólidos, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y microorganismos atípicos como especies de *Legionella*, *Mycoplasma pneumoniae* y *C. pneumoniae*). Tienen una excelente penetración en tejidos del aparato respiratorio y alcanzan altas concentraciones tanto en el fluido epitelial como en macrófagos alveolares³⁹. Ambos lugares son importantes para tratar patógenos extracelulares e intracelulares. Por ello, se han usado en tratamiento de NAC y de exacerbación aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), entre otras infecciones respiratorias.

Se han obtenido buenos resultados en NAC, similares a antibióticos clásicos en estudios clínicos comparativos^{40,41}. Últimamente ha surgido el problema de la resistencia de neumococo a levofloxacino⁴². Hay quien opina que, en general, quizá no son de primera línea mientras haya otras alternativas antiguas que sigan funcionando, mejor reservarlas en parte y evitar la extensión de resistencias⁴³, pero actualmente se incluyen como uno de los antibióticos de elección en algunos supuestos de NAC en varias guías⁴⁴⁻⁴⁶.

Si bien el papel que desempeña el tratamiento antibiótico en las exacerbaciones de la EPOC sigue siendo objeto de controversia, se ha demostrado que atenúa los síntomas y disminuye la duración de las recaídas. Con las de mayor actividad frente a neumococo (levofloxacino y moxifloxacino) se han obtenido en ensayos clínicos al menos tan buenos resultados como con los antibióticos con los que se comparaban⁴⁷. En algunas guías de consenso en España figuran como uno de los tratamientos de elección⁴⁸.

En la sinusitis aguda las nuevas fluoroquinolonas con actividad superior frente a neumococo también han demostrado ser eficaces⁴⁹.

En la otitis externa maligna, causada por *P. aeruginosa*, ciprofloxacino es uno de los tratamientos de elección.

Infecciones sistémicas graves.

Fiebre en pacientes neutropénicos

En pacientes con bacteriemia el tratamiento con ciprofloxacino y ofloxacino ha sido eficaz, sobre todo en las causadas por enterobacterias y menos en las causadas por *P. aeruginosa*⁵⁰.

La combinación de un betalactámico con un aminoglucósido es una de las terapias empíricas más útiles y usadas en pacientes neutropénicos febriles, con los inconvenientes de ototoxicidad y nefrotoxicidad de los aminoglucósidos. En un reciente estudio el uso de ciprofloxacino y tobramicina resultó al menos tan seguro y eficaz como el uso de piperacilina y tobramicina⁵¹.

Ciprofloxacino y ofloxacino son tratamiento de elección en la fiebre tifoidea, donde se han mostrado al menos tan eficaces como otros tratamientos estándar, aunque se han informado aislados esporádicos de *Salmonella typhi* resistentes a fluoroquinolonas.

La dosificación habitual de algunas de las quinolonas de uso frecuente en nuestro país se observa en la tabla 3.

TABLA 3. Dosificación habitual de algunas quinolonas de uso frecuente en España

Compuesto	Administración	Dosis diaria (mg/h)
Ácido pipemídico	Oral	400/12
Norfloxacin	Oral	400/12
Ciprofloxacino	Oral IV	250-750/12 200/8-12
Ofloxacin	Oral IV	200-400/12 200-400/12
Levofloxacino	Oral IV	500/24 500/24
Moxifloxacino	Oral	400/24

IV: intravenosa.

Problemas de resistencia

El surgimiento y extensión de resistencia a las quinolonas dependerá del patógeno (que sea más o menos sensible de principio), del antibiótico (que sea más o menos activo), del lugar de la infección y la carga bacteriana (a mayor carga bacteriana, mayor probabilidad de surgimiento y posterior selección de mutantes resistentes), de la integridad de los mecanismos de defensa del hospedador y de la dosis usada (adecuada o baja), entre otros factores.

Hay una relación inversa entre concentración de quinolona y selección de mutantes resistentes, por lo que no se deberían infradosificar para evitar la selección de mutantes resistentes⁵². En general, cuanto más actividad tiene una quinolona más tarda en aparecer la resistencia clínica.

La resistencia se da por pasos, y esto es importante. La primera mutación espontánea ocurre a una frecuencia baja, aunque depende de cada especie. Por tanto, puede predecirse que las resistencias surgirán en tratamiento de infecciones por bacterias que no sean de principio muy sensibles a la quinolona usada (p. ej., *S. aureus*, *P. aeruginosa*) y/o que se den en lugares de más difícil acceso del antibiótico. Esto se confirma en un reciente estudio multicéntrico de sensibilidad de *P. aeruginosa* de toda España, donde el 23% de los aislados eran resistentes a ciprofloxacino⁵³.

No todas las quinolonas se afectan de igual manera por todas las mutaciones que provocan resistencia. Por ejemplo, en grampositivos la resistencia a las nuevas quinolonas con mayor actividad frente a grampositivos requiere 2 mutaciones y las cepas con la primera mutación es menos probable que se seleccionen por ellas, por lo que es aconsejable usar estas quinolonas en detrimento de las de escasa actividad frente a neumococo (p. ej., ciprofloxacino y ofloxacin), ya que sería más probable que seleccionasen cepas con una primera mutación¹⁵, en las que a su vez sería más fácil seleccionar una segunda mutación que confiriese resistencia a todas.

En *E. coli* aislados de orina de pacientes extrahospitalarios de España la resistencia global a ácido nalidíxico es del 20-30% y a las fluoroquinolonas del 10-20%, habiéndose incrementado significativamente en los últimos años⁵⁴. Sin embargo, es muy probable que estos datos estén sesgados, ya que los laboratorios de microbiología no reciben muchas muestras de orina de

infecciones urinarias no cumplidas (se tratan de forma empírica y en general evolucionan bien), pero sí reciben un porcentaje importante de muestras de orina de recurrencias y de infecciones complicadas, en las que se aíslan las bacterias más resistentes. En un estudio reciente⁵⁵ se encontró, al analizar individualmente los episodios, que en las infecciones complicadas la resistencia a las fluoroquinolonas era del 21% y al ácido nalidíxico del 24%, mientras que en las infecciones no complicadas era del 0 y el 4%, respectivamente; estas diferencias eran estadísticamente significativas. Como factores de riesgo de infección urinaria por *E. coli* resistente a quinolonas se han señalado la presencia de anomalías en el tracto urinario, la edad (> 65 años), la cateterización urinaria y el tratamiento previo con quinolonas⁵⁶.

Para evitar la extensión de la resistencia en *E. coli* sería aconsejable no utilizar en general quinolonas en aquellas cepas resistentes al ácido nalidíxico (ya tienen la primera mutación) para evitar que se seleccione más fácilmente una segunda mutación que las haría resistentes a todas las quinolonas⁵⁷.

Efectos adversos

Por su acción sobre los cartílagos de conjunción están contraindicadas en niños y embarazadas, salvo raras excepciones.

Aunque las quinolonas de uso clínico son bien toleradas y seguras, se han comunicado ciertos efectos adversos comunes a esta clase de antibióticos⁵⁸. Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales (3-17%) y del sistema nervioso central (SNC) (1-10%) en pacientes tratados con alguno de estos compuestos.

Los efectos gastrointestinales consisten en náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal, y en el SNC dolor de cabeza, vértigo, mareos, somnolencia, confusión, insomnio, fatiga, agitación y temblores.

Entre los que se dan a nivel de piel están exantema, reacciones de fotosensibilidad y prurito.

Otros efectos adversos son alargamiento del intervalo QTc en el electrocardiograma que puede precipitar arritmias ventriculares fatales, y rotura de tendones.

Se han retirado del mercado algunas quinolonas y otras ni siquiera han llegado a causa de problemas de fototoxicidad (clinafloxacino), toxicidad hepática (trovafloxacino) o cardíaca (grefafloxacino).

Bibliografía

- 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 fluorquinolones. *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.
- Amsden GW, Ballow CH, Bertino JS Jr. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles*

- and practice of infectious diseases. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000; p. 253-61.
8. Lister PD, Sanders CC. Pharmacokinamics of levofloxacin and ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 1999;43:79-86.
 9. Alós JI, Oteo J, Aracil B, Gómez-Garcés JL. Comparative in vitro study of the activity of moxifloxacin and other antibiotics against 150 strains of penicillin non-susceptible *Streptococcus pneumoniae* and against 110 strains of ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* isolated in 1999-2000 in Spain. J Antimicrob Chemother 2001;48:145-8.
 10. Hooper DC. Mechanism of action of antimicrobials: Focus on fluoroquinolones. Clin Infect Dis 2001;32(Suppl 1):9-15.
 11. 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.
 12. Drlica K, Zhao XL. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. Microbiol Mol Biol Rev 1997;61:377-92.
 13. Varon E, Janoir C, Kitzis MD, Gutmann L. ParC and GyrA may be interchangeable initial targets of some fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:302-6.
 14. Kampranis SC, Maxwell A. The DNA gyrase-quinolone complex-ATP hydrolysis and the mechanism of DNA cleavage. J Biol Chem 1998;273: 22615-26.
 15. Sanders CC. Mechanism responsible for cross-resistance and dichotomous Resistance among the quinolones. Clin Infect Dis 2001;32(Suppl 1):S1-S8.
 16. Willmott CJR, Maxwell A. A single point mutation in the DNA gyrase A protein greatly reduces binding of fluoroquinolones to the gyrase-DNA complex. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:126-7.
 17. Sanders CC. Microbiology of fluoroquinolones. En: Sanders WE Jr, Sanders CC, editors. Fluoroquinolones in the treatment of infectious diseases. Glenview: Physicians and Scientists Publishing, 1990; p. 1-28.
 18. 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*, *griA* and *norA*. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:354-6.
 19. 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.
 20. 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.
 21. Martínez-Martínez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. Lancet 1998;351:797-9.
 - 21a. Tran JH, Jacoby GA. Mechanism of plasmid-mediated quinolone resistance. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:5638-42.
 22. 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.
 23. Auquer F, Cordón F, Gorina E, Caballero JC, Adalid C, Batlle J, et al. Single-dose ciprofloxacin versus 3 days of norfloxacin in uncomplicated urinary tract infections in women. Clin Microbiol Infect 2002;8:50-4.
 24. Gupta K, Sahm DF, Mayfield D, Stamm WE. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in women: A nationwide analysis. Clin Infect Dis 2001;33:89-94.
 25. Schaeffer AJ. The expanding role of fluoroquinolones. Am J Med 2002; 113(Suppl 1A):45-54.
 26. Deguchi T, Kawamura T, Yasuda M, Nakano M, Fukuda H, Kato H, et al. *In vivo* selection of *Klebsiella pneumoniae* strains with enhanced quinolone resistance during fluoroquinolone treatment of urinary tract infections. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:1609-11.
 27. Anonymous. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. MMWR 1998;47:1-118.
 28. Rahman M, Sultan Z, Monira S, Alam A, Nessa K, Islam S, et al. Antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Bangladesh (1997 to 1999): Rapid shift to fluoroquinolone resistance. J Clin Microbiol 2002;40:2037-40.
 29. Sánchez R, Fernández-Vaca V, Díaz MD, Muñoz P, Rodríguez M, Bouza E. Evolution of susceptibilities of *Campylobacter* species to quinolones and macrolides. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:1879-82.
 30. Engberg J, Aarestrup M, Taylor DE, Gerner-Smidt P, Nachamkin I. Quinolone and macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *C. coli*: Resistance mechanisms and trends in human isolates. Emerg Infect Dis 2001; 7:24-34.
 31. DuPont HL, Ericsson CD. Prevention and treatment of traveler's diarrhea. N Engl J Med 1993;328:1821-7.
 32. Ericsson CD, Johnson PC, Dupont HL, Morgan DR, Bitsura JA, De la Cabada FJ. Ciprofloxacin or trimethoprim-sulfamethoxazole as initial therapy for travelers' diarrhea. A placebo-controlled, randomized trial. Ann Intern Med 1987;106:216-20.
 33. Ginés P, Navasa M. Antibiotic prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis: How and whom? J Hepatol 1998;29:490-4.
 34. Rissing JP. Antimicrobial therapy for chronic osteomyelitis in adults: Role of the quinolones. Clin Infect Dis 1997;25:1327-33.
 35. Gentry LO, Rodríguez-Gómez G, Kohler RB, Khan FA, Rytel MW. Parenteral followed by oral ofloxacin for nosocomial pneumonia and community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Am Rev Respir Dis 1992;145:31-5.
 36. Peloquin CA, Cumbo TJ, Nix DE, Sands MF, Schentag JJ. Evaluation of intravenous ciprofloxacin in patients with nosocomial lower respiratory tract infections. Impact of plasma concentrations, organism, minimum inhibitory concentration, and clinical condition on bacterial eradication. Arch Intern Med 1989;149:2269-73.
 37. Pérez Trallero E, García Arenzana JM, Jiménez JA, Peris A. Therapeutic failure and selection of resistance to quinolones in a case of pneumococcal pneumonia treated with ciprofloxacin. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990; 9:905-6.
 38. Gordon JJ, Kauffman CA. Superinfection with *Streptococcus pneumoniae* during therapy with ciprofloxacin. Am J Med 1990;89:383-4.
 39. Wise R, Honeybourne D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones in the respiratory tract. Eur Respir J 1999;14:221-9.
 40. File TM Jr, Segreti J, Dunbar L, Player R, Kohler R, Williams RR, et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:1965-72.
 41. Petitpretz P, Arvis P, Marel M, Moita J, Urueta J, CAP5 Moxifloxacin Study Group. Oral moxifloxacin vs high-dosage amoxicillin in the treatment of mild-to-moderate, community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. Chest 2001;119:185-95.
 42. Musher DM, Dowell ME, Shortridge VD, Flamm RK, Jorgensen JH, Le Magueres P, et al. Emergence of macrolide resistance during treatment of pneumococcal pneumonia. N Engl J Med 2002;346:630-1.
 43. Garau J. Treatment of drug-resistant pneumococcal pneumonia. Lancet Infect Dis 2002;2:404-15.
 44. 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.
 45. 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.
 46. Frías J, Gomis M, Prieto J, Mensa J, Bouza E, García-Rodríguez JA, et al. Tratamiento antibiótico empírico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad. Rev Esp Quimioterap 1998;11:255-61.
 47. Wilson R, Kubin R, Ballin I, Deppermann KM, Bassaris HP, Leophonte P, et al. Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. J Antimicrob Chemother 1999;44:501-13.
 48. Álvarez F, Bouza E, García-Rodríguez JA, Mayer MA, Mensa J, Monsó E, et al. Uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Rev Esp Quimioterap 2001;14:87-96.
 49. Siegert R, Gehanno P, Nikolaidis P, Bagger-Sjoberg D, Ibanez JM, Hampel B, et al. A comparison of the safety and efficacy of moxifloxacin (BAY 12-8039) and cefuroxime axetil in the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. The Sinusitis Study Group. Respir Med 2000;94:337-44.
 50. Bouza E, Díaz-López MD, Bernaldo de Quiros JC, Rodríguez-Creixems M. Ciprofloxacin in patients with bacteremic infections. The Spanish Group for the Study of Ciprofloxacin. Am J Med 1989;87(Supl 5A):228-31.
 51. Peacock JE, Herrington DA, Wade JC, Lazarus HM, Reed MD, Sinclair JW, et al. Ciprofloxacin plus piperacillin compared with tobramycin plus piperacillin as empirical therapy in febrile neutropenic patients. A randomized, double-blind trial. Ann Intern Med 2002;137:77-87.
 52. Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, Hyatt JM, Cheng A, Ballow CH, et al. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:521-7.
 53. Bouza E, García-Garrote F, Cercenado E, Marín M, Díaz MS for the Spanish *Pseudomonas aeruginosa* Study Group. *Pseudomonas aeruginosa*: A survey of resistance in 136 hospitals in Spain. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43:981-2.
 54. Alós JI, Balas D, Gómez-Garcés JL y Grupo de Estudio de Infección en Atención Primaria. Prevalencia de susceptibilidad a quinolonas y otros antibióticos en microorganismos aislados de bacteriurias extrahospitalarias de Madrid en 1995. Rev Clin Esp 1997;197:167-71.
 55. Oteo J, Aracil B, Hoyo JF, Perianes J, Gómez-Garcés JL, Alós JI. Do the quinolones still constitute a valid empiric therapy for community-acquired urinary tract infections in Spain? Clin Microbiol Infect 1999;5:654-6.
 56. Ena J, Amador C, Martínez C, Ortiz de la Tabla V. Risk factors for acquisition of urinary tract infections caused by ciprofloxacin resistant *Escherichia coli*. J Urol 1995;153:117-20.
 57. Baquero F. Resistance to quinolones in gram-negative microorganisms: Mechanisms and prevention. Eur Urol 1990;17(Suppl 1):3-12.
 58. Ball P, Mandell L, Niki Y, Tillotson G. Comparative tolerability of the newer fluoroquinolone antibacterials. Drug Safety 1999;21:407-21.

ANEXO 1. Quinolonas

1. **¿Cuál de las siguientes quinolonas presenta la mejor actividad frente a anaerobios?**
 - a) Ciprofloxacino.
 - b) Norfloxacino.
 - c) Moxifloxacino.
 - d) Levofloxacino.
 - e) Ácido nalidíxico.

2. **De entre las siguientes quinolonas, ¿cuál es la más potente frente a neumococo?**
 - a) Moxifloxacino.
 - b) Ciprofloxacino.
 - c) Ofloxacino.
 - d) Norfloxacino.
 - e) Levofloxacino.

3. **La actividad de las quinolonas frente a anaerobios aumenta si llevan:**
 - a) Un flúor en la posición 6.
 - b) Un nitrógeno en la posición 1.
 - c) Un grupo piperacínico en la posición 7.
 - d) Un grupo metoxi en la posición 8.
 - e) Un grupo carboxilo en la posición 3.

4. **En aislados clínicos los mecanismos más importantes de resistencia a quinolonas son mutaciones en:**
 - a) *gyrA* en gramnegativos y *parC* en grampositivos.
 - b) *gyrA* en grampositivos y *parC* en gramnegativos.
 - c) *gyrB* en grampositivos y *parE* en gramnegativos.
 - d) *gyrB* en gramnegativos y *parE* en grampositivos.
 - e) *gyrC* en gramnegativos y *parA* en grampositivos.

5. **De las siguientes quinolonas, ¿cuál tiene mayor porcentaje de excreción renal?**
 - a) Norfloxacino.
 - b) Levofloxacino.
 - c) Moxifloxacino.
 - d) Ciprofloxacino.
 - e) Ofloxacino.

6. **Una fluoroquinolona es tratamiento de elección en:**
 - a) Escarlatina.
 - b) Osteomielitis por *Staphylococcus aureus*.
 - c) Endocarditis enterocócica.
 - d) Fiebre tifoidea.
 - e) Absceso de pulmón.

7. **Los efectos adversos más frecuentes producidos por las quinolonas se dan a nivel:**
 - a) Sistema nervioso central.
 - b) Hepático.
 - c) Renal.
 - d) Cardíaco.
 - e) Gastrointestinal.

8. **Una fluoroquinolona sería tratamiento de elección en una osteomielitis crónica producida por:**
 - a) Enterococo.
 - b) *Staphylococcus aureus*.
 - c) *Pseudomonas aeruginosa*.
 - d) Enterobacteria.
 - e) *Streptococcus pyogenes*.

9. **¿Qué porcentaje de cepas de *Campylobacter* que se aíslan actualmente en España son resistentes a fluoroquinolonas?**
 - a) > 50.
 - b) < 5.
 - c) 5-10.
 - d) 11-20.
 - e) 21-30.

10. **Una de las siguientes afirmaciones sobre las quinolonas es falsa. ¿Cuál?**
 - a) Tienen un efecto postantibiótico de 1-3 h.
 - b) Su actividad depende de la concentración.
 - c) Su unión a proteínas plasmáticas es alta, superior al 60%.
 - d) Su biodisponibilidad es buena, en varios casos cercana al 100%.
 - e) Su biodisponibilidad se reduce si se administran con productos que contengan calcio, aluminio o cinc.

Véanse respuestas a las preguntas de formación continuada en pág. 272.