

# Quinolonas III Generación

Heberto Reyes Romero \*  
Pedro Navarro Rojas \*  
Heberto Reyes Barrios \*

**RESUMEN:** Elaboramos un trabajo, sobre fluoroquinolonas, mediante una revisión bibliográfica. Se hace hincapié sobre las últimas fluoroquinolonas descubiertas (Grupo III) y su efecto sobre gérmenes Gram-positivos, Gram-negativos y anaerobios. Hacemos consideraciones sobre el mecanismo de acción, farmacocinética, espectro antimicrobiano, posología, resistencia bacteriana, efectos secundarios y por último algunos comentarios en relación a las fluoroquinolonas en experimentación.

**PALABRAS CLAVE:** Quinolonas, Enfermedades Infecciosas.

**SUMMARY:** We reviewed a bibliography about fluoroquinolones emphasizing the recently discovered (Group III) and their activity against gram-positive, gram-negative and anaerobic bacteria. This article also reviews the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics, antimicrobial spectra, dosage, resistance and side effects, and makes some comments related to experimental fluoroquinolones.

**KEY WORDS:** Quinolones, Infectious Diseases.

\*Escuela de Medicina "Luis Razetti". Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

## INTRODUCCION

El ácido nalidixico fue la primera quinolona antibacteriana introducida en 1960 para el uso clínico. Este fármaco fue descubierto por azar, cuando se hacían investigaciones sobre la síntesis de la cloroquina.

Se determinó que el ácido nalidixico tenía propiedades antibacterianas y que era efectivo contra bacterias Gram-negativas, especialmente contra los miembros de las Enterobacteriaceae. Su limitado espectro de actividad y su farmacocinética, sin embargo, restringieron su utilidad clínica. Modificaciones en la estructura de su núcleo (síntesis del ácido pipemídico, ácido oxolinico y flumaquina) (Read),<sup>1</sup> mejoró la actividad contra los Gram-negativos. Esas quinolonas fueron clasificadas como grupo I o de «espectro limitado».

En la década de 1970 las investigaciones se encaminaron a producir unos congéneres más potentes. Una significativa evolución en la clase de las quinolonas, ocurrió con la adición de un grupo piperacina en la posición C-7 del ácido nalidixico, combinado con un átomo de fluorina en la posición C-6, produciéndose las fluoroquinolonas norfloxacin y ciprofloxacina. Ambos compuestos fueron clasificados como grupo II o de «espectro extendido». Posteriormente en las décadas de 1980 y 1990, este grupo se amplió, con la adición de enoxacina, ofloxacina, pefloxacina, fleroxacin, sparfloxacina y levofloxacina. La principal ventaja de este grupo de compuestos sobre las quinolonas del «grupo I», es que tienen un espectro antimicrobiano más extenso que incluye actividad contra *Neisseria* sp, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus*, y contra bacterias atípicas tales como *Chlamydia* spp, *Mycoplasma* spp y *Legionella* spp. Con la excepción de la levofloxacina, las otras quinolonas del grupo II, tienen poca actividad sobre el *Streptococcus pneumoniae* y bacterias anaerobias.

A finales de la década de 1990, se continuó investigando, con el objeto de ampliar el espectro antibacteriano de las

quinolonas y hacerlas efectivas contra bacterias Gram-positivas y anaerobias. Así se llegó a la síntesis de muchos compuestos que tenían excelente actividad contra gérmenes Gram-positivos, pero se perdió la efectividad contra gérmenes Gram-negativos mostrada por las quinolonas del «grupo II». Afortunadamente un pequeño grupo de derivados fue descubierto que mostró gran actividad contra gérmenes Gram-positivos y anaerobios, manteniendo la efectividad contra los Gram-negativos. Fue considerado como el «grupo III», en él se incluyen la moxifloxacina, gatifloxacina, gemifloxacina, sitafloxacina (Read).<sup>1</sup> Todos estos componentes tienen gran actividad contra el *Streptococcus pneumoniae* y otros gérmenes que afectan el tracto respiratorio, de allí que frecuentemente son referidos como las fluoroquinolonas respiratorias. Estas fluoroquinolonas (grupo III) serían los medicamentos de elección, en los casos en los cuales se sospecha una infección por *S. pneumoniae* y en particular en aquellas regiones donde se han detectado *S. pneumoniae* penicilino-resistentes y *S. pneumoniae* macrólido-resistentes.

Hay unas potentes quinolonas del «grupo III» tales como la temafloxacina, trovafloxacina, grepafloxacina y cinafloxacina, que han tenido que ser retiradas de la práctica médica por los graves efectos adversos (hepáticos, hematológicos) que ocasionan.

## CONSIDERACIONES GENERALES

Los más recientes fármacos de la familia de las quinolonas; moxifloxacina, gatifloxacina, gemifloxacina y sitafloxacina (III generación), han permitido proveer, medicamentos con un amplio espectro antibacteriano, añadiendo a la cobertura para microorganismos Gram-negativos de las quinolonas de I y II generación, las bacterias Gram-positivas, aún las resistentes a la penicilina y macrólidos, así como a los gérmenes anaerobios. (Read).<sup>1</sup>

Los nuevos agentes; quinolonas de III generación, tienen una rápida penetración en los sitios de infección, alcanzando

altas concentraciones tisulares (e intracelulares). Ellas son extremadamente eficientes, exhiben una larga vida media, gran actividad bactericida y propiedades farmacocinéticas superiores a la de sus predecesoras.

Otros aspectos a considerar de las nuevas quinolonas son: rápido comienzo de acción, rápida disminución de los síntomas, empleo de una dosis única en 24 horas, corta duración del tratamiento y amplia cobertura bacteriana.

Child <sup>2</sup> señala que la seguridad y la tolerabilidad de estos agentes es en la actualidad ampliamente reconocida.

Otra ventaja de las quinolonas de III generación es que debido a su administración por vía oral y su gran efectividad, permite al médico tratar al paciente en forma ambulatoria, inclusive en infecciones severas. Este procedimiento por lo tanto evitaría las infecciones nosocomiales y reduciría el costo de los tratamientos.

### MECANISMO DE ACCION

Las quinolonas inhiben las enzimas bacterianas: ADN girasa (topoisomerasa II) y la topoisomerasa IV. Tienen una acción bactericida, rápida y en relación directa con la concentración del antimicrobiano en el medio. (Mensa y col).<sup>3</sup>

Las topoisomerasas están formadas por proteínas tetraméricas, las cuales a su vez están constituidas por dos sub-unidades dimeras.

A la ADN girasa (topoisomerasa II) corresponden Gyr A y Gyr B y a la topoisomerasa IV, la Par C y la Par E. Ambas enzimas (ADN girasa y la topoisomerasa IV) juegan un papel fundamental en la replicación del ADN bacteriano.

Las quinolonas inhiben la ADN girasa y la topoisomerasa IV mediante la formación de un complejo reversible que incluye, las topoisomerasas, el ADN bacteriano y una molécula de quinolona. Esto trae como consecuencia la inhibición de la síntesis del ADN, evitando la replicación del mismo, episodio que resulta letal para la bacteria. (Read).<sup>1</sup>

### PROPIEDADES FARMACOCINETICAS

La CIM es poco influenciada por el tamaño del inóculo si éste es menor de 10 a la 6 UFC/ml. Activas sobre bacterias en fase de crecimiento estacionario. La CBM es de 2 a 4 veces superior a la CIM. El medio ácido aumenta la CIM de aquellas quinolonas que tienen un anillo piperacínico en posición 7. Las quinolonas tienen efecto post-antibiótico. (Mensa y col).<sup>3</sup>

Lowe y Lamb,<sup>4</sup> y Mac Gowan <sup>5</sup> administrando fluoroquinolonas de III generación (moxifloxacina, gatifloxacina y gemifloxacina) a la dosis de 400 mg una vez al día por vía oral, han logrado concentraciones máximas (C max), a la hora de la ingestión. Ellos señalan que las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de las fluoroquinolonas varían considerablemente y que el resultado favorable del tratamiento se relaciona no solamente con la susceptibilidad de los patógenos sino también con la farmacocinética del

medicamento. Esta última está en relación con la C max, también con la vida media de eliminación, que es comúnmente descrita como el área bajo la concentración plasmática versus la curva del tiempo (AVC). Es generalmente aceptado que la razón AVC:CIM, también llamada el área bajo la curva inhibitoria (AVIC), es el más importante parámetro farmacodinámico de las quinolonas (Nightingale).<sup>6</sup>

Biodisponibilidad: 85%

Vida media: 13 hs

Fijación proteica < 50%

Metabolismo: hepático

Eliminación renal: 20% en forma de principio activo y otro 20% en forma de metabolitos.

Eliminación hepática 15% en forma activa y 30% de metabolitos.

### ESPECTRO ANTIMICROBIANO DE LAS QUINOLONAS DE III GENERACION

Moxifloxacina, Gatifloxacina, Gemifloxacina y Sitafloxacina (Gilbert).<sup>7</sup>

#### Gram positivos

Streptococcus Grupo A.B.C.G.

Streptococcus pneumoniae

Enterococcus faecalis

Staphylococcus meticilino sensibles.

Staphylococcus meticilino resistentes. Sensibilidad intermedia.

Staphylococcus epidermidis

#### Gram negativos

Neiss. gonorrhoeae

Neiss. meningitidis

Mor. catarrhalis

H. influenzae

E. coli

Klebsiella sp.

Enterobacter sp.

Serratia sp.

Salmonella sp.

Shigella sp.

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Providencia sp.

Morganella sp.

Citrobacter sp.  
Aeromonas sp.  
Acinetobacter sp.  
P. aeruginosas (medianamente sensible)  
S. maltophilia (poco sensible)  
Y. enterocolitica  
Legionella sp.  
P. multocida

#### Bacterias Atípicas

Chlamydia sp.  
M. pneumoniae  
Legionella sp

#### Anaerobios

Peptostreptococcus  
Bacteroides fragilis  
Clostridium difficile (intermedio)  
Clostridium no difficile

#### Quinolonas III generación

##### Comentarios

La CIM 90 frente a *S. pneumoniae* y *S. aureus* metilino sensible es de 0,25 y 0,12 mg/L respectivamente.

El *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* y *Legionella* spp son asimismo sensibles (CIM 90  $\leq$  0,12 mg/L). Los bacilos no fermentadores incluyendo *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* y *B. cepacia* son poco sensibles (CIM 90 mayor o igual a 4 mg/L). *Mycobacterium tuberculosis*, *M. Kansasii* (ambos con una CIM 90 menor o igual a 0,25 mg/L) y en menor grado *M. avium* intracelulare son sensibles.

*Dosis adulto:* 400 mg, c/12 hs.

En niños no se recomiendan.

La administración con las comidas retrasan la absorción.

Pico sérico: 3 mg/L después de la administración de 400 mg v.o. (Mensa).<sup>3</sup>

#### RESISTENCIA BACTERIANA

Las bacterias (mutantes) resistentes poseen un ADN girasa (topoisomerasa II) y/o una topoisomerasa IV con menor afinidad por las quinolonas, tienen porinas menos permeables o mecanismos de excreción activa.

Las quinolonas no son afectadas por resistencia mediada por plásmidos.

#### EFFECTOS SECUNDARIOS

Entre los efectos secundarios se pueden considerar los que afectan a:

- La piel: exantema, prurito, urticaria.
- El aparato digestivo (1-5%): náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal.
- Sistema nervioso central (2-10%): cefalea, temblor, insomnio, vértigo, convulsiones.
- Articulares: artralgias.
- No se recomienda el empleo de las quinolonas en niños, mujeres embarazadas o a las que estén en época de lactancia, especialmente si se dispone de otra alternativa. Se han eliminado de la práctica médica algunas quinolonas del grupo III (temafloxacin, trovafloxacin, grepafloxacin y clinafloxacin) por los efectos secundarios.

#### FLUROQUINOLONAS EN FASE DE INVESTIGACION

Actualmente se está experimentando con una serie de quinolonas: 2 hidroxiquinolonas, 7 Aminolamino 1-8 methylquinolonas, 7 Alkilamino 1-8 methylquinolonas con amplio espectro antibacteriano, inclusive efectivas contra gérmenes que se han hecho resistente a las quinolonas en uso (Ball),<sup>8</sup> (Kuramoto y col),<sup>9</sup> (Stier y col)<sup>10</sup> (Takahashi).<sup>11</sup>

Felming y col,<sup>12</sup> Gray y col<sup>13</sup> han logrado sintetizar potentes compuestos quinolónicos (PGE 9262932, PGE 9509224, PGE 4175997) reemplazando la 6-fluorina de las tradicionales quinolonas, por un 6 H sustituyente; quinolonas no fluorinadas, ellas se han mostrado efectivas en estudios experimentales para una gran variedad de gérmenes: Gram positivos (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, etc.), Gram negativos (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, etc.), bacterias atípicas (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella* spp).

Hoemann y col<sup>14</sup> y Oliva y col<sup>15</sup> experimentan con una quinolona (3 Indolyl -2- tetrahydroquinolines) que ha demostrado su efectividad (CIM < 0,5 microgramos/ml) contra el *S. aureus* metilino resistente.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) READ R., MORRISEY I., AMBLER J.: Respiratory Tract Infections and Fluoroquinolones. In Clinician's Manual on. Science Press 2000. Págs. XI-XII.
- 2) CHILD S.: Safety of the Fluoroquinolone Antibiotics: Focus on Molecular Structure. Infect Urol. 2000;13:3-10.
- 3) MENSA J., GATELL J., JIMENEZ DE ANTA M., PRATS G.: Quinolonas. Guía de Terapéutica Antimicrobiana. Décima edición Masson 2000, 28-30.
- 4) LOWE M., LAMLE H.: Gemifloxacin. Drugs 2000; 59:1137-1147.
- 5) MACGOWAN A.: In vitro models of infection: pharmacokinetic and pharmacodynamic correlates In 1 st International Moxifloxacin Symposium. 1999; 104-110.

- 6) NIGHTINGALE C.: Moxifloxacin a new antibiotic designed to treat community acquired respiratory tract infections: A review of microbiologic and pharmacodynamic characteristics. *Pharmacotherapy* 2000, 20:245-256.
- 7) GILBERT D., MOELLERING R., SANDE M.: Comparison of Antimicrobial Spectra. In *Guide to Antimicrobial Therapy Sanford Thirtieth Edition*. 2000, 52-53.
- 8) BALL P.: Moxifloxacin (Avelox) an 8-methoxyquinolone antibacterial with enhanced potency. *Int J Clin Pract* 2000, 54:329-332.
- 9) Methylquinolones. 40 th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemoterapy. Abstracts 2000, 209.
- 10) STIER M., WATSON B., DOMAGALA J. et al.: The Syntesis and SAR of a Series of Hydroxyisoquinolones: New Antibacterial Gyrase Inhibitors. *American Society Microbiology ICAAC Abstract 2000*, 209.
- 11) TAKAHASHI H.: Syntesis and Biological Evaluation of D61-1113 a Novel Fluoroquinolone Having Potent Activity against Gram-positive Bacteria Including MRSA, PRSP and VRE. *American Society Microbiology ICAAC Abstract 2000*, 209.
- 12) FELMINGHAM D., ROBBINS M., DENCER C. et al.: In vitro Activity of Non-Fluorinated Quinolones (PGE-9262932, 4175997, 9509924) Aganist *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* and *Legionella* spp. *American Society Microbiology. ICAAC Abstract 2000*, 209.
- 13) GRAY J., ALMSTEAD J., FLAION S. et al.: Synthesis and Testing of Non-fluorinated Quinolones (NFQs). A study on the Influence of the C6 Position *American Society Microbiology ICAAC Abstract 2000*, 209-210.
- 14) HOEMANN M., XIE R., CUNY G. et al.: Structure-Activity Relationships of a New Class of Antibacterials: 3-Indolyl-2-tetrahydroquinolines, 40 th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemoterapy. Abstract 2000, 229.
- 15) OLIVA B., MILLER K., KAGGIANO N. et al.: Effects of Novel Quinoline. Indole Agents on Growth and Survival of *Staphilococcus aureus*. *American Society Microbiology ICAAC. Abstract 2000*, 229.