

## ARTICULO DE REVISION

## QUINOLONAS

## QUINOLONONES

Dr. Elías Calle Vela\*, Dra. Ingrid Melgarejo Pomar\*\*

## INTRODUCCIÓN

A principios de la década de los años 60, Lescher y col. Descubren de forma fortuita la primera 4-quinolona, denominándola ácido nalidíxico.<sup>1</sup> Su baja difusión tisular y su alta unión a las proteínas, hacen que su Concentración Inhibitoria Mínima sea elevada, impidiendo su utilización en infecciones sistémicas, por tal motivo su uso ha sido limitado.

Esta familia de quimioterapios evolucionó lentamente, apareciendo otros fármacos en la década de los 70; ácido oxolónico, ácido piromídico, ácido pipemídico y cinoxacino, todos ellos con adelantos limitados con respecto al ácido nalidíxico. Denominándolos de Primera Generación.

En 1984, debido a la introducción de uno o varios átomos de fluor en el núcleo básico y aparecen las primeras 4-fluorquinolonas, también llamadas Quinolonas de Segunda Generación encabezada por la *norfloxacin*, seguidas por la *pefloxacin*, *cfloxacin*, *ciprofloxacina*, *fleroxacin* y *temafloxacin*, todas con una importante actividad contra Bacterias Gram negativas y escasa contra Gram positivas (*excepto Estafilococos*) con buena

disponibilidad administrada por vía oral y excelente tolerancia.<sup>2</sup>

En la década de los 90 empezaron a sintetizarse otros componentes de las quinolonas, siendo entre ellas tosufloxacin, levofloxacin, gatifloxacin y sparfloxacin conocidas como quinolonas de Tercera Generación, con mejoras importantes respecto a su biodisponibilidad, vida media y espectro, específicamente sobre el *Streptococo pneumoniae*.<sup>3</sup>

En los últimos cuatro años han sido probadas cinco nuevas quinolonas maxifloxacin, gatifloxacin, trovafloxacin y sifloxacina, conocidas como de cuarta generación, incluyendo en su espectro a los gérmenes anaerobios.<sup>4,5</sup>

Por último se encuentra en estudio, pendiente de aprobación por la FDA, las siguientes quinolonas gemifloxacin, pazufloxacin teniendo el mismo espectro que las precedentes generaciones, siendo la gemifloxacin la más potente quinolona contra el *Streptococo Pneumoniae*, y *Balofloxacin* con importante acción sobre micobacterias (*M. Tuberculosis*, *M. Kansassi*, *M. Fortuitum*)<sup>6,7</sup>

El importante desarrollo de esta familia de drogas les está situando en la avanzada del tratamiento antimicrobiano de las enfermedades infecciosas, siendo consideradas en la actualidad dentro del grupo de antimicrobianos de Elite para enfrentar la sepsis por gérmenes con alta virulencia y resistencia.

## CLASIFICACIÓN

En 1997 es creada una nueva clasificación, que más adelante se fue ampliando con la aparición de nuevos compuestos. Las quinolonas se agruparon por generaciones, un tanto coincidiendo con su época de aparición y sobre todo el espectro bacteriano.<sup>3,4</sup> Cuadros # 1, # 2 y # 3

\* Médico Neumólogo Seguro de la Banca Estatal.

Docente Adscrito Cátedra de Farmacología y Fisiopatología. Facultad de Medicina. Carrera Medicina UMSA.

Dirección: Villa San Antonio. Calle 14 de noviembre Nro. 205

E-mail: ecallev@yahoo.com.es

\*\* Médico Neumólogo Instituto Boliviano de Biología y Patología de Altura (IBBA).

Docente Asistencial Capítulo Neumología. Facultad de Medicina. Carrera Medicina. UMSA.

Dirección Oficina: Instituto Boliviano de Biología y Patología de Altura IBBA.

Calle Claudio Sanjinés s/n. Complejo Hospitalario Miraflores.

E-mail: ingridmeldany@yahoo.com.ar

**CUADRO # 1**  
**QUINOLONAS DE PRIMERA GENERACIÓN**

ORAL	PARENTERAL
Acido Nalidíxico	
Acido Oxalónico	
Cinoxacino	
Rosoxacino	
Acido Pipemídico	
Acido Piromídico	

**CUADRO # 3**  
**QUINOLONAS DE CUARTA GENERACIÓN**

ORAL	PARENTERAL
Trovafloxacino	Trovafloxacino
Gatifloxacino	Gatifloxacino
Moxifloxacino	Moxifloxacino
Pazufloxacino	Pazufloxacino
Balofloxacino	Sitafoxacino
Gemifloxacino	Clinafloxacino

**CUADRO # 2**  
**QUINOLONAS DE SEGUNDA GENERACIÓN**

ORAL	PARENTERAL
Norfloxacino	Pefloxacino
Ciprofloxacino	Ciprofloxacino
Ofloxacino	Ofloxacino
Fleroxacino	Fleroxacino
Pefloxacino	
Lomefloxacino	
Enoxacina	
QUINOLONAS DE TERCERA GENERACIÓN	
ORAL	PARENTERAL
Tosufloxacino	
Levofloxacino	
Sparfloxacino	

**ESTRUCTURA QUÍMICA**

Poseen una estructura común: la 4-oxo-1,4-dihidroquinoleina, de la cual derivan las Quinolonas Fluoradas y No Fluoradas. Su núcleo central es el 7-piperazino-4-quinolona, que cuando se incorpora uno, dos o tres átomos de fluor, da lugar a las llamadas 4-fluoroquinolonas.<sup>8</sup>

La potencia es muy superior debido a la adición de fluor en la posición 6 y la potencia contra las bacterias

gram negativas es superior por la adición de Piperazinil (Norfloxacina, Enoxacino, Ciprofloxacina), Metil-piperazinil (esparfloxacino). Los sustitutos metil en el anillo piperazina pueden mejorar la biodisponibilidad oral.

Los sustituyentes pirrolidilnil en la posición 7 (clinafloxacina) mejoran la actividad contra bacterias gram positivas, como lo hacen las estructuras de anillo doble derivadas del anillo pirrolidilnil (trovafloxacina, moxifloxacina, sitafloxacina).

En la posición 8 el agregado de un grupo haluro (cloro en la clinafloxacina, fluor en la esparfloxacina y la sitafloxacina) o de un grupo metoxi (gatifloxacina, moxifloxacina) aumentan la actividad contra bacterias anaerobias.<sup>9-11</sup>

Las quinolonas se han relacionado químicamente con las cefalosporinas.

**MECANISMO DE ACCIÓN**

Consiste fundamentalmente en la inhibición de la síntesis de DNA bacteriano, un suceso seguido por la muerte rápida de la célula bacteriana, provocado por el bloqueo de la subunidad A de la ADN girasa (topoisomerasa II), enzima perteneciente al grupo de las Topoisomerasa, las cuales son en Número de cuatro, son esenciales para la duplicación del DNA.

La ADN girasa, la primera reconocida como un blanco de las quinolonas, es una enzima bacteriana esencial compuesta por dos subunidades A y B producto de los genes *gyrA* y *gyrB*.<sup>12</sup>

Las quinolonas también inhiben la actividad de las topoisomerasas IV que está compuesta por dos subunidades codificadas por los genes *parC* y *parE*. La Topoisomerasa y la ADN girasa se relacionan

desde el punto de vista estructural. La topoisomerasa IV determinan las moléculas DNA hijas entrelazadas, las cuales constituyen los productos que completan una ronda de replicación del DNA que permite su segregación dentro de las células hijas, por lo tanto la DNA girasa y la DNA topoisomerasa IV representan papeles esencialmente diferentes en la replicación del DNA bacteriano.<sup>13</sup>

En el caso de muchas bacterias gram negativas la ADN-Girasa es el blanco de las quinolonas y en el caso de las bacterias Gram positivas lo es la topoisomerasa IV, en tanto que la otra enzima se convierte en el blanco secundario en ambos casos.<sup>14</sup>

Aún falta definir cual es la naturaleza de los productos genéticos (además de la DNA girasa y la DNA topoisomerasa IV) que contribuyen con la muerte, es posible en la reparación del daño del DNA inducido por quinolonas intervengan los productos genéticos que participan en la reparación y el sistema recombinante, cuya expresión se sabe que está inducida por el daño del DNA bacteriano causado por las quinolonas por que los mutantes con función defectuosa son hipersensibles a la muerte por quinolonas.<sup>15</sup>

Crumplin y Smith propusieron en 1975 que el efecto bactericida aparece al ser inhibida las topoisomerasas y quedar sin reparación porciones dañadas del DNA, esto desencadenaría un proceso de endonucleosis (producción de endonucleasas).

Es interesante que a pesar de existir este mismo tipo de topoisomerasa en las células humanas (eucariota), estas no se ven afectadas por la acción de estos compuestos, debido a que las mismas están formadas por solo dos subunidades en lugar de cuatro como poseen las células bacterianas.<sup>1-2,8</sup>

#### ESPECTRO ANTIMICROBIANO

El espectro se va a comportar de forma similar en todos los miembros de una misma generación y se irá ampliando según avances.

Quinolonas de Primera Generación: gérmenes sensibles, bacterias gram negativas (*E. Coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Shigella*) excepto *Pseudomonas*.

Quinolonas de Segunda Generación: gérmenes sensibles, el mismo espectro anterior expandiéndose a *Pseudomona aeruginosa*, *N. gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. epidermidis* (incluyendo meticilin-

resistente), *H. influenzae*, *H. ducrey*, *M. catarrhalis*, (incluyendo los productores de penicilinas), gérmenes multiresistentes a cefalosporinas, penicilinas y aminoglucósidos, *V. Cholera*, *Campylobacter*, *Y. Enterocolica*, *Acinetobacter*, *Micobacterias* y algunos patógenos atípicos.

Quinolonas de Tercera Generación: gérmenes sensibles, similar al anterior expandiéndose a bacterias gram positivas como *Streptococcus pyogenes* y *Neumococo penicillin* – sensible y penicillin – resistente y atípicas.

Quinolonas de cuarta Generación: gérmenes sensibles, similar al anterior expandiéndose a bacterias anaerobias (*Clostridium* y *Bacteroides*).<sup>1-2,8,16</sup>

#### RESISTENCIA

Por su mecanismo de acción (inhibición de la síntesis de DNA) parecía imposible la resistencia codificada por plásmides, sin embargo en 1967 Barbour aisló cepas de *Escherichia coli* resistente al ácido Nalidíxico por dicho mecanismo, lo que corroboró más tarde Munshi en 1987 en cepas de *Shigella dysenteriae*.<sup>2</sup>

A pesar de estos reportes, la resistencia por plásmides frente a estos compuestos es rara, elemento importantísimo en estos momentos ya que es ese el principal mecanismo de transmisión de resistencia entre cepas bacterianas, incluso de especies diferentes, ante la mayoría de los antimicrobianos (penicilinas, cefalosporinas, macrólidos, aminoglucósidos, etc.).

Infinidad de estudios han sido publicados sobre resistencia de tipo cromosómico (mutaciones de topoisomerasa) incluso contra las más modernas quinolonas, siendo preocupante, pues incluyen cepas de *N. Gonorrhoeae*, *S. Aureus*, *S. Epidermidis*, *E. Coli*, *Salmonellas*, *Campylobacter*, etc..

La resistencia bacteriana a las quinolonas adquirida espontáneamente se produce por mutaciones de los genes cromosómicos que alteran las enzimas blanco DNA girasa y DNA topoisomerasa o alteran el pasaje de las drogas a través de las membranas celulares bacterianas<sup>17</sup>, no obstante no se han identificado enzimas específicas que degraden las quinolonas o que las inactiven, ciertos hongos (*Gloeophyllum striatum*) han mostrado su capacidad para degradar las quinolonas por vía metabólica.<sup>18</sup> En los aislamientos clínicos de *K. Pneumoniae* se han identificado una resistencia a las quinolonas mediada

por Plásmidos pero el mecanismo de esta resistencia no ha sido aún definida.<sup>19</sup>

Relevante viene siendo el papel de la expulsión activa como mecanismo de resistencia a quinolonas, llegándose a plantear en algunos estudios realizados en *E. Coli* y *S. Thyphimurium*, que las mutaciones en las Topoisomerasas sin la presencia de este mecanismo son insuficientes para producir resistencia significativa.<sup>20-21</sup>

## DIFUSIÓN Y EXCRECIÓN

Las quinolonas se absorben bien en el tracto gastrointestinal superior, con una biodisponibilidad que excede al 50% de todos los compuestos y en varios de ellos se aproxima al 100%<sup>22</sup>. Las concentraciones pico en el suero se alcanza usualmente dentro de las primeras a 3 horas de administrada la dosis, los alimentos no reducen la absorción de modo significativo pero puede retardar el momento en el que se alcanzan las concentraciones pico en el suero<sup>23</sup>, sin embargo la alimentación enteral administrada por vía oral puede reducir su absorción, cuando se administra ciprofloxacina por SNG o yeyunostomía la absorción sigue siendo buena.<sup>24</sup>

Las concentraciones pico de fluoroquinolonas en el suero luego de una dosis de 200 a 500 mg. De Esparfloxacina oscila entre 1,1 ug/mL, en el caso de la Levofloxacina oscila 6,4 ug/mL Una dosis de 1 g. De ácido nalidíxico produce concentraciones séricas de 20 a 50 ug/mL. En general el porcentaje de fármaco que se une a las proteínas séricas es bajo de 15 a 30% con excepción de la trovafloxacina que se une a las proteínas del suero en aproximadamente 75%

Las quinolonas de primera generación tienen una baja difusión tisular de ahí que no están indicadas en sepsis sistémicas, solo en infecciones urinarias y gastrointestinales.

A partir de la segunda generación hubo una mejoría importante, los volúmenes de distribución son elevados y en la mayoría de los casos exceden el volumen de agua corporal total lo que pone en evidencia que se acumula en algunos tejidos y órganos, lográndose concentraciones terapéuticas en mucosa nasal, epitelio bronquial, aparato digestivo, vesícula biliar, próstata, hueso, piel, hígado, corazón, pulmones, y de forma significativa en riñón cuya vía de eliminación es importante (todas excepto la esparfloxacina, la grepafloxacina y la

trovafloxacina). Es habitual que las concentraciones de quinolonas en la saliva, el líquido prostático, el hueso, sean más bajas que las concentraciones del fármaco en el suero. La difusión en líquido cefalorraquídeo está en dependencia de la lipofilia de las moléculas del compuesto, siendo desde 5 a 25% para la Ciprofloxacina y hasta 90% para la Sparfloxacina.

Una característica muy importante de esta familia es su capacidad de penetración intracelular (macrófago, polimorfo nucleares), lo que favorece su acción bactericida sobre los gérmenes intracelulares (*Legionellas*, *Clamidias*, *Micoplasmas*, *Brucellas*, *Micobacterias*, etc.)

Se ha demostrado que en los pacientes con insuficiencia hepática, la pefloxacina y la ofloxacina penetra en el líquido ascítico en 72 a 120% de las concentraciones sericas. También ha quedado documentado que la ciprofloxacina, la ofloxacina, y la pefloxacina penetra en la leche materna humana.<sup>25-27</sup>

Las vidas medias de eliminación finales en el suero oscila entre las 3 hrs. En el caso de la norfloxacina y la ciprofloxacina y las 20 hrs. Para la esparfloxacina, lo que permite administrar las dosis 1 o 2 veces por día. Las vías de eliminación difiere entre las quinolonas, la eliminación de la cinoxacina, ofloxacina y lomefloxacina es predominantemente renal, mientras que las vías de eliminación principales en el caso del ácido nalidíxico, pefloxacina, esparfloxacina, grepafloxacina, trovafloxacina, son extrarrenales. La mayor parte de las otras quinolonas se excretan tanto por el riñón como por las vías extrarrenales.<sup>25, 27</sup>

El metabolismo hepático es responsable de la mayor parte de la eliminación de la pefloxacina y ácido nalidíxico, sin embargo en estos casos los metabolitos activos contribuyen con los efectos antimicrobianos. La conversión de la norfloxacina, ciprofloxacina, enoxacina en metabolitos menos activo corresponden al 10 a 20% de la eliminación. La ofloxacina, lomefloxacina presentan una biotransformación hepática mínima menor 10%. El metabolismo hepático y la excreción biliar son las vías de eliminación principal de la esparfloxacina (90%), grepafloxacina (65%), trovafloxacina (25%).<sup>28</sup>

Luego de la administración intravenosa se ha comprobado la secreción transintestinal de la ciprofloxacina lo que abarca del 10 al 15% de la secreción de la droga<sup>29</sup> al igual que el norfloxacina

y fleroxacino de ahí su gran efectividad sobre las infecciones intestinales.<sup>8</sup>

### EFFECTOS ADVERSOS

El efecto adverso más conocido y temido de las quinolonas, que incluso las contraindica en los pacientes menores de 18 años, así como en el embarazo y la lactancia, es la erosión del cartilago articular en crecimiento en articulaciones que soportan peso.<sup>30</sup>

Pueden aparecer una serie de efectos similares al resto de los antimicrobianos; en la mayoría de los pacientes la anorexia, las nauseas, los vómitos, el malestar abdominal, la diarrea son de carácter leve.

Los efectos adversos que siguen en frecuencia son los del Sistema Nervioso Central presentes en el 0,9 al 11% de los pacientes. Los síntomas de cefalea y mareos son seguidos principalmente por insomnio y alteraciones del humor, se han informado que los mareos parecen ene. 11% de los pacientes que reciben trovofloxacin en dosis de 200 mg diarios por vía oral.<sup>31</sup>

Las reacciones alérgicas y cutáneas han ocurrido en el 0,4 al 2,2%, las más frecuentes son las erupciones inespecíficas, las reacciones de fototoxicidad también se producen en pacientes luego de la exposición a la luz ultravioleta en especial con el uso de lomefloxacin, pefloxacin, fleroxacin y esparfloxacin. La fiebre, la urticaria, el angioedema, la vasculitis, los síndromes semejantes a la enfermedad del suero y las reacciones anafilactoides por fármaco son inusuales.<sup>31</sup>

Un efecto adverso reportado por las quinolonas más modernas (levofloxacin, moxifloxacin, fleroxacin, trovofloxacin), que provocó la salida del mercado de Grepafloxacin es la prolongación del intervalo QT lo cual puede conllevar a la aparición de Arritmias Cardiacas peligrosas (Torsades de Pointe), por tal motivo no deben ser administradas en pacientes medicados con antiarrítmicos o antecedentes de arritmias peligrosas.<sup>32</sup>

También fueron reportados en 1999, 14 casos de insuficiencia hepática aguda por Trovafloxacin, recomendándose su utilización valorando riesgo / beneficio<sup>32</sup>

La Food and Drug Administration (FDA) también informó sobre la aparición de anemia hemolítica, en ocasiones asociadas con insuficiencia renal, anomalías de la coagulación en pacientes tratados

con quinolonas, pero con incidencia mucho menor que la de la temafloxacin.

La seguridad en el embarazo no ha sido establecida para ninguna quinolona, en estudios realizados en recién nacidos de mujeres expuestas a la norfloxacin o ciprofloxacina durante el primer trimestre de embarazo han identificado cierto grado de teratogenicidad.

### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

1. La administración por vía oral de antiácidos que contienen aluminio, magnesio, o en menor cantidad calcio, la biodisponibilidad de las quinolonas se ve muy disminuida debido a la formación de complejos catión-quinolona que se absorbe mal.<sup>33</sup>
2. El sucralfato que contiene grandes cantidades de aluminio también reduce la absorción de quinolonas
3. Los antagonistas de los receptores H2 y los inhibidores de la bomba de protones, como la ranitidina reduce la absorción de las quinolonas en 60% muy notorio con la enoxacin, mientras que el omeprazol disminuye la absorción de la trovafloxacin un 17%.<sup>33</sup>
4. La administración simultanea de quinolonas con Sulfato ferroso, multivitaminas y minerales que contienen cinc y la formula regulada de didesoxiinosina reducen notablemente la absorción de las quinolonas.<sup>33</sup>
5. Se ha comprobado la formación de precipitados cuando las formulas intravenosas de ciprofloxacina y pefloxacin se infunden por la misma vía de infusión por la que pasan aminofilina, amoxicilina con clavunato o sin él, y flucloxacilina. Se recomienda la infusión por separados.
6. La intensidad con la que las quinolonas dificultan la eliminación de las metilxantinas teofilina y cafeína es variable, este efecto parece ser el resultado de la inhibición que ejercen algunas quinolonas sobre la isoenzima IA2 citocromo P450 hepática, la que interviene en el metabolismo de la teofilina y cafeína. La enoxacin muestra un efecto más pronunciado (40 al 65% disminuye la depuración de la teofilina) incrementando 2 a 3 veces las concentraciones séricas de teofilina, la grepafloxacin (30%

aumento las concentraciones séricas), la ciprofloxacina (30% reduce la depuración y 20 a 90% aumento de la concentración sérica). Se debe monitorear los niveles séricos y considerar la reducción de la dosis de teofilina.<sup>34</sup>

7. Los AINES pueden afectar los efectos estimuladores del SNC de las quinolonas. Se corroboró la aparición de convulsiones en un grupo de pacientes japoneses que recibían enoxacina más el AINE fenbufeno.<sup>34</sup>
8. La enoxacina y la ciprofloxacina han demostrado que pueden reducir la depuración de la warfarina.
9. La administración simultáneamente de morfina disminuye las concentraciones séricas máximas de la trovafloxacina oral en 46%.

### CONTRAINDICACIONES

Las quinolonas no deben usarse en pacientes hipersensibles, epilépticos, pacientes con antecedentes de trastornos tendinosos relacionados con la administración de fluoroquinolonas, en niños o adolescentes en crecimientos, durante el embarazo (primer trimestre principalmente) y en la lactancia.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

En las infecciones nosocomiales, durante la infusión de la ofloxacina puede desarrollarse taquicardia y una disminución de la presión arterial en caso poco frecuente puede producirse colapso circulatorio como consecuencia de una caída de la presión arterial, en caso de detectarse la reducción notoria de la presión arterial, esta debe suspenderse de inmediato.<sup>40</sup>

La diarrea, en particular si es persistente, severa y sanguinolenta durante o después del tratamiento con fluoroquinolonas debe suspenderse inmediatamente en tratamiento y el paciente debe tratarse con medidas de soporte más terapia específica cuanto antes (por ej. vancomicina por vía oral).<sup>40</sup>

La tendinitis observada con las quinolonas puede en ocasiones producir roturas que comprometen en particular el tendón de Aquiles, los pacientes ancianos son las más proclives, el riesgo de ruptura de un tendón puede aumentarse por la administración de corticoides, si se sospecha de una tendinitis el tratamiento con quinolona debe suspenderse de inmediato e iniciar terapia apropiada (inmovilización).<sup>40</sup>

En paciente predispuestos a las convulsiones debe utilizarse con extrema precaución, tales como los pacientes con lesiones preexistentes del sistema nervioso central, tratamiento concomitante con fenbufeno u otros Antiinflamatorios no esteroides similares o con drogas que bajan el umbral a las convulsiones como el caso de la teofilina.<sup>40</sup>

La deficiencia de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa pueden estar predispuestos a las reacciones hemolíticas cuando se emplea quinolonas, por lo que debe usarse con mucha precaución.<sup>40</sup>

Como las quinolonas se excretan por los riñones, la dosis debe ajustarse en los pacientes con alteración de la función renal.

Aunque la fotosensibilización es muy frecuente con la levofloxacina se recomienda que los pacientes no se expongan innecesariamente a la luz solar intensa o a rayos ultravioleta artificiales (por ej. lámparas solares, solarios) con el objeto de prevenir la fotosensibilización.<sup>40</sup>

### APLICACIONES CLINICAS

1. Las quinolonas de primera generación están aprobadas para infecciones urinarias e intestinales.
2. Las quinolonas de segunda generación pueden ser utilizadas con gran efectividad en las infecciones urinarias complicadas y no complicadas. Por su excelente difusión prostática, lo que logran pocos antimicrobianos, se han convertido en drogas de primera línea en las prostatitis. Pueden ser utilizadas en mono dosis (ciprofloxacina) en el tratamiento de la uretritis y cervicitis gonocócica.<sup>35</sup>

Su gran absorción intestinal, su importante difusión ósea y su espectro sobre *Estafilococo* y gram negativos han convertido a estas drogas de primera línea en el tratamiento de la osteomielitis, facilitando la aplicación del tratamiento por vía oral y tiempo prolongado.<sup>36</sup>

Importante papel en las infecciones respiratorias por su excelente penetración en las secreciones bronquiales y su acción sobre gram negativos. También es importante en pacientes portadores de fibrosis quística, los cuales se contaminan con *Pseudomona aeruginosa* y *Cepacea* y en los portadores de Enfermedad Obstructiva Crónica que se infectan frecuentemente con *H. influenzae*,

*M. catarrhalis*. Muy utilizadas en infecciones respiratorias altas (sinusitis, otitis), sobre todo en la otitis externa maligna del diabético, por la participación de *P. aeruginosa*.<sup>33,34</sup>

Efectivas en las infecciones biliares, de piel y tejidos blandos, gastrointestinales (cólera, diarrea del viajero, disenterías, fiebre tifoidea).<sup>37</sup>

3. Las quinolonas de tercera generación con su amplio espectro sobre los cocos gram positivos

y su vida media prolongada, han pasado a ocupar un lugar importante en la sepsis respiratoria de la comunidad.<sup>38</sup>

4. Las quinolonas de cuarta generación, con el espectro ampliado a los gérmenes anaerobios, han sido utilizadas (trovafloxacin, clinafloxacin, sitafloxacin) con éxito en las infecciones mixtas (abdominales, ginecológica, etc).<sup>39</sup>

## REFERENCIAS

1. Andriole VT. Las Quinolonas. London. Academic Press; 1996 p. 1-278.
2. Damaso D. Quimioterapicos II Acido Nalidixico y análogos. Quinolonas. Fluoroquinolonas. Antibacterianos. Ed. Marketing Pharm SA Madrid 1999; 135-75.
3. King DE. New classifications and update on the quinolones antibiotics. Am Fam Physician 2000;61(9):2741-8.
4. Oliphant CM. Quinolones: A comprehensive review. Am Fam Physician 2002;65(3):455-64.
5. O'Donnell JA. Fluoroquinolones. Infect Dis Clin North Am 2000;14(2):489-513.
6. Lowe MN. Gemifloxacin. Drugs 2000;59(5):1137-47.
7. Kawahara S. In vitro antimicrobial activity of a new quinolone, Balofloxacin. Fekkaku 2001;76(1):29-31.
8. Neuman M. Chinoli. Vademecum Degli Antibiotic. Ed Sigma-tau Roma, 1999;408-40.
9. Georgopapadaku NH, Bertasso A. Mechanisms of cation of cephalosporin 3' quinolone esters, carbamates and tertiary amines in *E. coli*. Antimicrob. Agents Chemother. 1998; 37:559-65.
10. Mitscher LA, Devasthale P, Zavod R. Structure-activity relationships. In Hooper DC Quinolone antimicrobial agent, 2<sup>nd</sup> ed. Washington. American Society for Microbiology; 1998:3-51.
11. Asahima Y, Ishizaki T. Recent advances in structures activity relationships in new quinolones. Prog Drugs Res. 1998;38:57-106.
12. Wang JC. DNA topoisomerases. Annu Rev Biochem. 1999;65:635-92.
13. Ullsperger C, Cazzarelli NR. Contrasting enzymatic activities of topoisomerase IV and AND gyrase from *E. coli*. J. Biol. Chem. 1999; 27:31549-55.
14. Pan XS, Fisher LM. Targeting of DNA gyrase in *S. pneumoniae* by Sparfloxacin: Selective targeting of gyrase or topoisomerase IV by quinolones. Antimicrob. Agents Chemother 1999; 41:471-474. Wolfson JS, Hooper DC. Et al. Mutants of *E. coli* K-12 exhibiting reduced killing by both quinolone and beta-lactam antimicrobial agents. Antimicrob. Agents Chemother 1998; 34:1938-43.
15. Neu HC, Quinolonas: Nevos antimicrobianos con amplias posibilidades de uso. Clin Med Nort 1998;3:663-67.
16. Hooper DC, Wolfson JS. Mechanisms of bacterial resistance to quinolones. In Quinolone antimicrobial agents 2<sup>nd</sup> ed. Washington DC: American Society for Microbiology; 1999:97-118.
17. Wetzstein HG, Schmeer N. Degradation of the fluoroquinolone enrofloxacin by the brown rot fungus *Gloeophyllum striatum*: identification of metabolites. Appl Environ Microbiol. 2000;63:4272-4281
18. Martinez-Martinez L, Pascual A. Et al. Quinolone resistance from a transferable plasmid. Lancet 2000; 351:797-9.
19. Oethinger M, Kern WV. Et al. Ineffectiveness of topoisomerase mutations in mediating clinically significant fluoroquinolone resistant in *E. coli* in the absence of the AcrAB efflux pump. Antimicrob Agent Chemoter 2000; 44:10-13.
20. Aparicio JR. Development of *E. coli* strand resistant to quinolones in stools of patients with liver cirrhosis submitted to selective bowel decontamination. Med Clin 1999; 113(7):241-5.
21. San Joaquín VH, Stull TL. Antibacterial agents in Pediatrics. Infect Dis. Clin Nort Am 2000; 14(2):145-8.
22. Cunha BA. Antibiotic side effects. Med Clin Am 2001; 85(1):149-85.
23. Grau S, Alvarez-Lerma F, et al Problemática y soluciones actuales en el tratamiento de las infecciones por microorganismos gram positivos. Enferm Infecc Microbiol Clin 2001; 19:393-8.
24. Klein NC, New uses of older antibiotics. Med Clin North Am 2001; 85(1): 125-32.

25. Owens RC, Clinical use of the fluorquinilones. Med Clin Nort Am 2000; 84(6):1447-69.
26. Niederman MS, Guidelins for the management of community-acquired pneumonia. Current recommendations end antibiotic selection issues. Med Clin Nort Am 2001;85(6):1493-508.
27. Oldfield EC, The roles of antibioticin the tratament of onfeccitions diarrhea Gastroenterol. Clin Nort Am 2002: 85(6): 1493-509.
29. Appelbaum PC, Quinolone activity agains anaerobios. Drugs 2001; 58 suppl 2:60-4.
- 30.- Wada K. Inyectable Quinolone. Nippon Richo 2002; 59(4): 270 – 4.
- 31.- Cunha BA. Antibiotic side effects. Med Clin North Am 2001; 85 (1):149- 85.
- 32.- Grau S, Alvarez-Lerma F, Marin M, Gimeneo JL, Problematica y soluciones actuales en el tratamiento de las infecciones por microorganismos grampositivos Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica 2001; 19; 393-8.
- 33.- Owen RC, Clinical use of the fluoroquinolones. Med Clin North 2000; 84 (6):1447 – 51.
- 34.- Niederman MS, Guidelines for the management of community acquired pneumonia Current recommendations and antibiotic selection issues. Med Clin North Am 2001; 85 (6): 1493 – 500.
- 35.- Klein NC. New uses of older antibiotic. Med Clin North Am 2001; 85(1):125-32.
- 36.- Owen RC, Clinical use of the fluoroquinolones. Med Clin North 2000; 84(6)1447 – 51.
- 37.- Oldfield EC. The roles of antibiotic the treatment of infections diarrhea. Gastroenterol Clin North Am 2001; 85(6):1493 – 509.
- 38.- Sensakovic JW. Oral antibiotic treatment of infectius diseases. Med Clin North Am 2001; 85(1):115 – 23.
- 39.- Wada K. Inyectable Quinolone. Nipón Risho 2001; 59(4):270-4.
- 40.- Oken MM, Pomeroy C, Weisdorf D, et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection. Am J Med 1999; 100: 624 - 30.