

Fluorquinolonas. Interacciones y contraindicaciones

FERNANDO PAREDES y M.^a TERESA FERNÁNDEZ

Farmacéuticos.

El estudio y conocimiento de la química orgánica en la síntesis de fármacos es fundamental dentro del desarrollo de la farmacoterapéutica.

Las fluorquinolonas, que son un grupo de antibióticos de gran acción antimicrobiana, no sólo poseen efectos secundarios reducidos, sino que permiten una cómoda dosificación. Su mayor inconveniente radica en la contraindicación de su tratamiento en niños en edad de crecimiento y en embarazadas.

Las nuevas quinolonas (fluorquinolonas) son un grupo de antibióticos caracterizados por la adición de uno o varios átomos de flúor a derivados quinolónicos más antiguos (ácido nalidíxico, ácido oxolínico y pipemídico), que se han incluido tradicionalmente entre los antiinfecciosos urinarios.

A consecuencia de esa modificación estructural, cambia su actividad farmacológica, potenciando de esta forma su acción antimicrobiana y mejorando sensiblemente la farmacocinética de sus moléculas de origen, de modo que toda comparación con el modelo primigenio parece pura quimera, de suerte que el espectro antibacteriano, la potencia bactericida, su proceso LADME en el organismo, los efectos secundarios y la frecuencia de aparición de resistencias, inclinan la balanza de manera muy positiva hacia estos nuevos fármacos, frutos de la investigación en química farmacéutica.

Se demuestra una vez más que el estudio y el conocimiento de la química orgánica en la síntesis de medicamentos es fundamental dentro del desarrollo de la farmacoterapéutica.

Estos fármacos no sólo poseen efectos secundarios reducidos, sino que permiten una cómoda dosificación. No obstante, su mayor inconveniente radica en la contraindicación de su tratamiento en niños en edad de crecimiento, así como en embarazadas, aparte de otras interacciones que abordaremos más adelante.

Origen

Desde la síntesis del ácido nalidíxico, a comienzos de los años sesenta, hasta los avances de las fluorquinolonas de tercera generación, apenas han mediado 40 años. Se ha ampliado sensiblemente el espectro antibacteriano, incluyendo bacterias grampositivas, intracelulares, micobacterias y anaerobios.

Químicamente, las actuales quinolonas poseen un doble anillo piridónico, con nitrógeno en posición 1, un grupo carbonílico en posición 4 y un grupo carboxílico unido al carbono en posición 3 del primer anillo.

Como se ha apuntado anteriormente, la adición de átomos de flúor les confiere una actividad antibacteriana muy superior a la de sus predecesoras estructurales, y parece que también mejora su grado de absorción oral y la difusión tisular.

En la figura 1 se pone de manifiesto la estructura del ciprofloxacino, enoxacino, ofloxacino y pefloxacino.

Mecanismo de acción

Las fluorquinolonas son agentes bactericidas que actúan inhibiendo unas enzimas denominadas topoisomerasas o DNA-girasas, responsables de efectuar incisiones en el ADN bacteriano, que se une posteriormente. De esta forma impiden el enrollamiento de la hélice del ADN bacteriano y la consiguiente lisis de la célula procariota.

Las quinolonas actúan en el interior de las bacterias al atravesar el canal de las porinas y, posteriormente, la membrana citoplasmática, proceso de penetración en el que no influye la pared celular y sí la temperatura.

En la tabla 1 aparecen las quinolonas en función de la generación a la que pertenecen. Las pertenecientes a la primera generación (antisépticos urinarios) no alcanzan niveles séricos apreciables, por lo que no son útiles en tratamientos sistémicos, eliminándose de forma activa por la orina. Solamente se administran por vía oral; en contadas ocasiones se han utilizado en menor medida para el tratamiento de infecciones intestinales. Las de segunda generación, incorporan un átomo de flúor en la posición 6. Poseen un espectro antibacteriano amplio y una vida media más larga, alcanzando buenos niveles séricos. Por último, las de tercera generación son fluorquinolonas bi o trifluoradas. Aumenta en algunos casos el espectro antibacteriano, así como la vida media biológica, siendo ya activas algunas de ellas sobre gérmenes grampositivos (estreptococos, principalmente) o frente a intracelulares (*Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Mycobacterium*) o anaerobios.

En la tabla 2 se ofrecen los parámetros relativos a datos farmacocinéticos de las fluorquinolonas usualmente utilizadas.

Hay que apuntar que existen pocos estudios comparativos directos

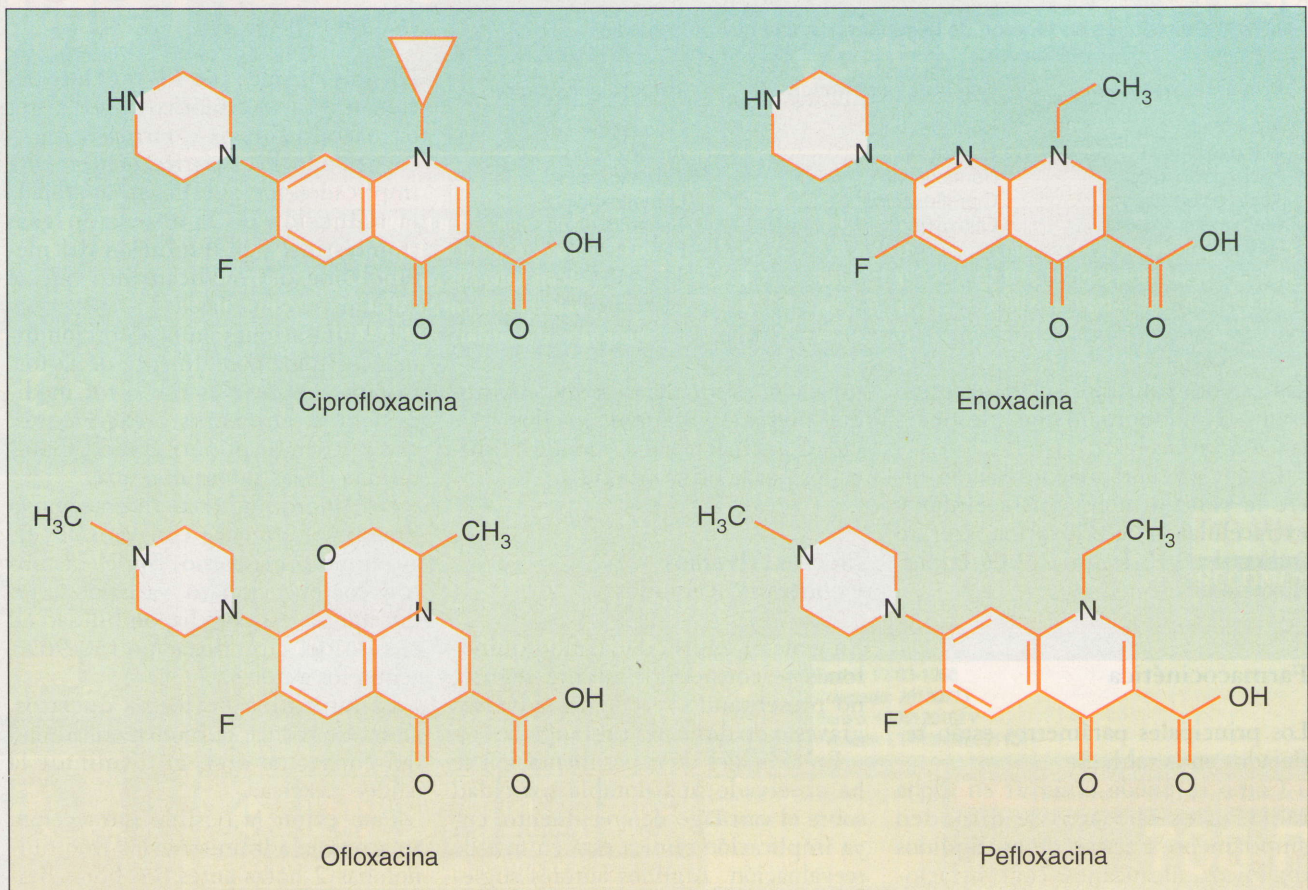


Fig. 1. Estructura del ciprofloxacino, enoxacino, ofloxacino y pefloxacino.

entre fluorquinolonas. Sobre el papel, los principios activos más eficaces son ciprofloxacino y ofloxacino. La enoxacina y la pefloxacina tienen una actividad ligeramente inferior frente a la mayoría de las bacterias. El norfloxacino es antiinfeccioso urinario, al ser baja la concentración sanguínea conseguida, y el hecho de concentrarse en orina. Sin embargo, es también útil en infecciones gastrointestinales. El ciprofloxacino es el antibiótico más prescrito de su grupo, pues si bien las concentraciones plasmáticas y tisulares alcanzadas son bajas, quedan compensadas por su gran actividad frente a gérmenes gramnegativos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*.

En general, todos estos antibióticos son muy eficaces por vía oral frente a un buen número de infecciones, aunque su uso debe restringirse a aquellas situaciones clínicas en las cuales exista ventaja demostrada con relación a su farmacocinética, toxicidad, eficacia y coste frente a otros antibióticos.

Se considera que estos antibióticos están indicados:

– En las infecciones en las que están claramente establecidos como tratamiento de elección.

– Cuando la infección es causada por dos o más bacterias y es necesario un tratamiento con más de un antibiótico.

– Siempre que no se disponga de un antibiótico más eficaz y menos tóxico, o cuando el paciente presente alergia o reacción adversa grave al antibiótico elegido previamente.

– Como una alternativa por vía oral a antibióticos usados por vía parenteral en infecciones por gérmenes sensibles.

Usos

Se han propuesto las fluorquinolonas como medicamentos de primera elección en el tratamiento de infecciones del tracto urinario complicadas con *Pseudomonas aeruginosa* o bacterias aerobias gramnegativas resistentes a múltiples medicamentos, así como en el tratamiento empírico de gastroenteritis, cuya etiología se sospeche que sea debida a enterobacterias (enterotoxigénicas y enteroinvasivas), o en pacientes portadores de *Salmonella*.

Representan una alternativa en el tratamiento de infecciones mixtas con gérmenes susceptibles a ellas, infecciones gonocócicas, uretritis no gonocócica y diarrea del viajero, como alternativas al cotrimoxazol. No obstante, no está justificado su uso en otitis media y sinusitis, como tratamiento empírico inicial de bronquitis o neumonías que pueden estar causadas por *Streptococcus pneumoniae*, así como faringitis que puede ser generada por el estreptococo beta-hemolítico del grupo A.

Se debe evitar el uso de las fluorquinolonas en niños y en mujeres durante el embarazo y lactancia, así como en el tratamiento de la sífilis, al no ser eficaces frente al *Treponema pallidum*.

El efecto postantibiótico (EPA) o persistencia en la supresión del crecimiento que sigue tras una corta exposición de las bacterias a los agentes antimicrobianos, es mayor en las fluorquinolonas que en los antibióticos betalactámicos, que junto al hecho de ser fármacos capaces de penetrar en el interior de los fagocitos y de conservar su actividad intracelularmente, los hace muy intere-

Tabla 1. Quinolonas en función de la generación a la que pertenecen

Primera generación	Segunda generación	Tercera generación
Ácido nalidíxico	Norfloxacin	Difloxacin
Ácido oxolínico	Enoxacin	Amifloxacin
Ácido piromídico	Perfloxacin	Temafloxacin
Ácido pipemídico	Ciprofloxacino	Lomefloxacin
Cinoxacin	Ofloxacin	Esparfloxacin
Rosoxacin		Fleroxacin
		Tosufloxacin
		Clinafloxacin

santes como antibióticos de elección frente a microorganismos de penetración intracelular.

La que presenta mayor relación entre la concentración intracelular y extracelular es la ofloxacin, con un índice de 8,15 frente 2,9 de la perfloxacin.

Farmacocinética

Los principales parámetros están reflejados en la tabla 2.

Como se puede observar en dicha tabla, estos fármacos se difunden ampliamente a través de los líquidos orgánicos, alcanzando concentraciones altas en tejidos periféricos, huesos, líquido articular, próstata, heces y tracto biliar. Poseen un volumen de distribución que oscila entre 1-3 l/Kg, que condiciona una amplia distribución en el compartimento extravascular, lo que permite explicar la farmacocinética de estos compuestos a través de un modelo tri-compartimental.

La penetración de las fluorquinolonas en macrófagos alveolares y en leucocitos polimorfonucleares humanos es elevada.

Se metabolizan fundamentalmente por el hígado (citocromo P-450), por desmetilación, oxidación y con-

jugación, produciéndose metabolitos que presentan algunos de ellos actividad antibacteriana, siendo eliminados por la orina y la bilis.

Efectos adversos y contraindicaciones

En general, el uso de las fluorquinolonas se considera bastante seguro, no presentando reacciones adversas graves o de duración prolongada.

En animales de experimentación se ha observado una notable toxicidad sobre el cartílago de crecimiento, cuya implicación clínica está en fase de reevaluación. Algunos autores sugieren que las fluorquinolonas no causan artropatías en humanos, pero la experiencia clínica y los estudios de farmacovigilancia indican lo contrario.

Provocan ocasionalmente náuseas, insomnio, dolor de cabeza y vértigo. La aparición de convulsiones, suele ser poco frecuente, y las reacciones de hipersensibilidad incluyen *rash*, enfermedad del suero, vasculitis y anafilaxia.

Asimismo, se han descrito reacciones de fotosensibilización, aumento de la actividad aminotransferasa sérica, leucocitopenia reversible, eosinofilia y nefritis intersticial, así como alteraciones inmunitarias.

Interacciones

Los mecanismos por los que interactúan estos antibióticos pueden ser farmacodinámicos o farmacocinéticos, siendo los más frecuentemente implicados los que llevan aparejada la reducción de la absorción gastrointestinal y la inhibición del metabolismo del medicamento que se administre con ellas.

Las alteraciones en la absorción dimanen fundamentalmente de la formación de quelatos con otros medicamentos, alimentos o excipientes, que pueden disminuir la biodisponibilidad de las fluorquinolonas.

Las fluorquinolonas interactúan fundamentalmente con las sales de aluminio o magnesio, con el bismuto y con el sucralfato, variando la reducción de esta biodisponibilidad en el caso del ciprofloxacino (30-96%, según los autores).

La ranitidina no forma quelatos, sino que reduce la biodisponibilidad del enoxacin oral, al disminuir la acidez gástrica.

Para evitar la posible interacción, se aconseja administrar las fluorquinolonas 2 horas antes o 6 horas después del medicamento o alimento con el que pueda interactuar.

Como alteraciones metabólicas más destacadas están las que presentan estos fármacos con las bases xánticas.

El sistema enzimático del citocromo P450 es el responsable de la desmetilación de las metilxantinas. Las fluorquinolonas inhiben selectivamente esa isoenzima, por lo que se desaconseja la administración conjunta de enoxacin y teofilina (ya que el aclaramiento de esta última puede reducirse hasta en un 50%).

Los antiulcerosos anti-H2 disminuyen la absorción de algunas fluorquinolonas, si bien no se consideran

Tabla 2. Datos farmacocinéticos de las fluorquinolonas habitualmente utilizadas

Fluorquinolona (QF)	Distribución	Vd	Pico sérico	Vida media biológica (horas)	Filtración proteica (%)	Metabolismo	Eliminación
Ciprofloxacino (CI)	Buena (atraviesa BHEC)	2,3	2,5 mg/l con 500 mg orina	4	40	Hepático	Renal (60%)
Enoxacin (EN)	Buena (disminuye con alimentos)	1,7-2	-	5	40-50	Hepático	Renal
Esparfloxacin (ES)	Buena	-	1,2 mg/l con 400 mg orina	18,2	37	Hepático	Renal (80%)
Grepafloxacin (GR)	Amplia a todos los tejidos	-	1,5 mg/l con 400 mg orina	10-12	-	Hepático (10%)	Renal (70%)
Levofloxacin (LE)	Amplia a todos los tejidos	-	5,09 mg/l con 500 mg orina	6,3	30-40	Hepático (5%)	Renal (70%)
Norfloxacin (NO)	Baja (se concentra en orina)	1,7-2	1,6 mg/l con 400 mg orina	4,8	10-15	Hepático	Fecal-renal (60%)
Ofloxacin (OF)	Buena (atraviesa BHEC)	1,3-1,8	2,7 mg/l con 200 mg orina	5-7,5	20-32	Hepático	Renal
Perfloxacin (PE)	Buena (atraviesa BHEC)	1,2-1,9	5 mg/l con 400 mg orina	7-14	20-30	Hepático	Renal
Trovafoxacin (TR)	Buena (difunde al sistema nervioso central)	-	2,3 mg/l con 200 mg orina	7-12,4	70	Hepático	Fecal (37%) Renal (7%)

• Para el Usuario Novel

La gestión más fácil de la oficina de farmacia. Con gráficos tan intuitivos, que aprendiendo a manejar una pantalla, se maneja el resto de la aplicación. Ficha de especialidades con opción de cálculo de PVP automático basado en el precio de coste a farmacia. Gestión visual de recetas y deudas pendientes de clientes. Actualizaciones de precios y especialidades a través de los suministradores. Facturación de recetas en disquete, impresora o incluso sin necesidad de imprimir. Pedidos bidireccionales. Generación e impresión de códigos de barras para nuevos artículos o tarjetas de clientes. Optimización de existencias asistida por ordenador...

• Para el usuario más avanzado

Análisis ABCD ampliado de existencias en almacén, para que conozca y reduzca el sobrante en su farmacia, con cuatro modelos de análisis en función del número de días, localización geográfica, familia y tipo de especialidad, o cualquier combinación de las mismas. Optimización de existencias basada en la Distribución Beta con posibilidad de exclusión de días de guardia, para que sólo tenga en su farmacia lo que va a dispensar antes de pagar a los suministradores, y no dar ninguna falta. Soporta todas las Bases de Datos de todos los Suministradores. Análisis de familias de productos. Optimización de pedidos basada en ofertas de escalas de facturación, bonificaciones y días de pago, o cualquier combinación de las mismas entre diferentes suministradores. Dobles códigos de dispensación para las especialidades que cambian el mismo. Posibilidad de consultar los catálogos de los suministradores sin salir de la dispensación. Acceso a Internet sin salir de FarMac o de dispensar. Y mucho más...

Sabemos que va a desconfiar por el precio pero, ... ¿Va a pagar más por menos?

**PC WORLD
RECOMENDADO**

SGF FarMac SL

Capitán Haya 18
28020 Madrid

Tfno. 91 597 07 22
Fax. 91 597 04 66

Tabla 3. Interacciones de las principales fluorquinolonas con los fármacos y principios activos

Medicamento	CI	EN	NO	OF	PE
AINE	+	+			
Antiácidos, antiulcerosos y cationes		-			
Al, Mg	+		+	+	+
Bi		-			
Zn	+		+		
Fe	+		+	+	
Sucralfato	+	+	+	+	
Cimetidina					
Ranitidina	-		-		
Omeprazol	-				
Benzodiacepinas					
Ciclosporina		-		-	
Fenitoína		-	-		
Probenecid					
Rifampicina					
Warfarina	+		+		
Xantinas					
Cafeína	+	+	+	-	
Teofilina	+	+	+		+

interacciones clínicamente relevantes. Sin embargo, la rifampicina, que es un importante inductor enzimático, puede acelerar el metabolismo de las fluorquinolonas, aunque no parece ser necesario el ajuste de las dosis.

Las alteraciones en la eliminación de estos fármacos son provocadas por el probenecid, que puede inhibir la secreción tubular renal de algunas fluorquinolonas, siendo importante en el caso del ofloxacino, que es ampliamente eliminado en su mayor parte de forma inalterada a través de la orina.

Como interacciones farmacodinámicas más frecuentes se citan las ocasionadas por el fenbuceno y el enoxacino, ya que ambos fármacos parecen inhibir la acción del ácido gamma-amino-butírico (GABA) a su receptor, pudiendo producir estimulación cerebral y convulsiones.

También se han notificado casos aislados de convulsiones tras la administración conjunta de ciprofloxacino con indometacina o naproxeno.

En el caso de opiáceos, se aumenta su concentración sérica, así como con los anticoagulantes orales (warfarina). La antipirina aumenta también su concentración sérica frente a las fluorquinolonas, mientras que los AINE aumentan el riesgo de estimulación del sistema nervioso central. Las benzodiacepinas (concretamente, el diazepam) pueden interactuar con el ciprofloxacino, y lo mismo sucede con la fenitoína.

Con relación a la ciclosporina, el mecanismo de interacción es desconocido. En la tabla 3 aparecen las in-

teracciones de las principales fluorquinolonas con los fármacos y principios activos.

Conclusiones

El farmacéutico, como profesional de los medicamentos, debe conocer a fondo sus interacciones y contraindicaciones. En esta somera revisión se ha intentado dar una visión general acerca de un grupo importante de antibióticos de reciente síntesis.

El conocimiento de las fluorquinolonas, su indicación y dispensación adecuada potenciará este arsenal terapéutico y evitará de manera racional, y con fundamento farmacéutico, la creación de resistencias tan extendidas con otros antibióticos. □

Bibliografía general

- Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 1998.
- García Arenzana JM, Gomáriz M, Part C y Pérez Trallero. Nuevas quinolonas. Información Terapéutica de la Seguridad Social. Vol 19, n.º 1, 1995.
- Esparfloxacino y levofloxacino. En: The Medical Letter 1997; 19 (12).
- Interacciones de las fluorquinolonas. Boletín Terapéutico Andaluz. Cadime 1997; 13 (2).
- Canós Cabedo et al. Presente y futuro de las fluorquinolonas. Farm Clin 1997; 14 (6).
- Drobnic L, Grau S. Manual de las infecciones y su tratamiento. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Barcelona.