

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO CON QUINOLONAS

Las quinolonas no proceden de organismos vivos —a diferencia de la mayoría de los antimicrobianos—, sino que han sido sintetizadas químicamente. El ácido nalidíxico fue identificado en el año 1962 y deriva de la cloroquina. En los años 80 las fluorquinolonas se obtuvieron al manipular el núcleo de la molécula y colocar un átomo de flúor en la posición C-6, lo que mejoró el espectro contra gramnegativos y amplió su actividad contra grampositivos. Una tercera y una cuarta generaciones de quinolonas han obtenido mayor potencia contra grampositivos y anaerobios, pero algunas de ellas han sido retiradas a causa de toxicidades graves.

Este amplio espectro de actividad, la buena biodisponibilidad oral y, en general, la buena tolerancia han llevado a un uso masivo de las quinolonas en la clínica, lo cual debe ser revalorado en la actualidad.

1. PUNTOS FUERTES DE LAS QUINOLONAS: FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

Las quinolonas son absorbidas adecuadamente una vez ingeridas, tienen una biodisponibilidad excelente por vía oral y se distribuyen de manera amplia en los diversos tejidos corporales. La concentración en el tejido prostático, en las heces, en la bilis, en los pulmones y en el interior de los macrófagos y neutrófilos es mayor que la plasmática, lo que permite el tratamiento de muchos síndromes infecciosos.^{1,2}

Los niveles plasmáticos pico se alcanzan a las 1-3 horas de haber sido administradas (véase la tabla). Los alimentos no disminuyen la absorción, pero pueden aumentar el tiempo hasta que se alcanzan las concentraciones máximas, y los antiácidos y los iones divalentes o trivalentes pueden disminuir la absorción de manera importante.

Tabla: Propiedades farmacocinéticas de las quinolonas.

Parámetros farmacocinéticos	Norfloxacin	Ciprofloxacino	Levofloxacino	Moxifloxacino
Dosis (mg) por la vía oral	400	500	500	400
Concentración máxima (C _{máx}) por la vía oral	1,5	2,4	5,7	4,3
Unión a proteínas séricas (%)		30	24-52	39-52
Media de vida en horas	3,3	4	6-8	9,5
Biodisponibilidad oral	50	70	99	86-100
Volumen de distribución		231	102	122
Excreción renal (% dosis)	27	40	77	20

Las quinolonas son antibióticos con actividad dependiente de la concentración y los parámetros que mejor predicen la eficacia antimicrobiana son la razón C_{máx}/CMI (la relación entre la concentración plasmática máxima y la concentración mínima eficaz) y la razón ABC/CMI (área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas del fármaco durante un periodo de 24 horas, en relación a la CMI del microorganismo).^{3,4}

2. PUNTOS DÉBILES: APARICIÓN DE RESISTENCIAS PROGRESIVAS

Los efectos secundarios son siempre uno de los puntos débiles de los medicamentos. Los más frecuentes en el caso de las quinolonas son los gastrointestinales (2-20 %), la neurotoxicidad y el riesgo de prolongación del intervalo QT, que puede llegar a ser grave, así como los efectos sobre el cartílago, por lo que no están recomendadas durante la infancia ni en el embarazo a causa del riesgo de rotura de tendones, especialmente del tendón de Aquiles.

Pero, desde el punto de vista del uso racional de los antibióticos, es necesario recordar que el uso de fluorquinolonas se ha asociado con el desarrollo de resistencias no solo a este grupo sino a otros grupos de antibióticos, tanto individualmente como en la comunidad, y que es especialmente preocupante la relación entre el uso de fluorquinolonas y el aumento de enterobacterias portadoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y el aumento de la incidencia de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM).⁵

Esta facilidad de las fluorquinolonas para inducir resistencias hace que las bacterias gramnegativas presenten resistencias crecientes al ciprofloxacino y al levofloxacino, de modo que en nuestro medio sólo pueden considerarse activas contra el 60-64 % de las cepas de *Escherichia coli* y, en el caso de otras enterobacterias como *Proteus*, *Serratia* o *Morganella*, frente a menos del 65% de las cepas. Los bajos porcentajes de sensibilidad al ciprofloxacino desaconsejan la utilización de antibióticos de la familia de las fluoroquinolonas para el tratamiento empírico de las infecciones por *Escherichia coli* y, en general, para las infecciones urinarias.

3. RECOMENDACIONES PARA LA UTILIZACIÓN DE LAS QUINOLONAS

3.1. Infecciones urinarias

En las cistitis no complicadas de la mujer, los tratamientos de tres días con ciprofloxacino, norfloxacino u ofloxacino consiguen la curación en el 81-96% de los casos, con resultados similares al trimetoprim-sulfametoxazol (SXT) y la nitrofurantoína.⁶ Sin embargo, para el **tratamiento empírico de las infecciones del tracto urinario (ITU) no complicadas no deberían usarse quinolonas**, ya que hay otros antibióticos, como la fosfomicina, la nitrofurantoína o la amoxicilina-ácido clavulánico, que presentan una mejor sensibilidad contra *Escherichia coli* y con los que se tiene una amplia experiencia en esta patología.

La revisión de la literatura de los últimos quince años demuestra que las pielonefritis no complicadas pueden responder bien a un tratamiento de 7-10 días con ciprofloxacino, con curación bacteriológica en el 95% de los casos de mujeres sin signos de gravedad (fiebre alta, leucocitosis importante o vómitos); el levofloxacino puede utilizarse con pautas de solo 5 días en esta situación.⁷ También para infecciones urinarias complicadas (de los hombres, portadores de catéteres), un tratamiento de 7-10 días con ciprofloxacino ha demostrado tasas de curación bacteriológicas superiores a los aminoglicosidos o SXT.⁸ Estos datos apoyarían el uso de quinolonas como una opción para la pielonefritis y las ITU complicadas en países como los Estados Unidos, donde las tasas de resistencias a las quinolonas son inferiores al 5%. Sin embargo, en nuestro medio **deberían reservarse para las pielonefritis causadas por enterobacterias con sensibilidad demostrada a las quinolonas o para los pacientes con alergia a los betalactámicos.**

En la prostatitis aguda pueden utilizarse betalactámicos, cefalosporinas, SXT o quinolonas, pero en las prostatitis crónicas los únicos antibióticos que difunden bien en el tejido prostático son las quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino) y el SXT. Sólo los tratamientos con quinolonas o con SXT durante 6-12 semanas consiguen tasas aceptables de curación (70-80%) a largo plazo, aunque la evidencia proviene de pocos estudios y no comparativos.⁹

3.2. Uretritis y cervicitis gonocócica

Las quinolonas no pueden recomendarse para el tratamiento de este síndrome, debido a la prevalencia creciente de gonococos resistentes (>10% aislados). Las guías europeas y americanas solo indican el uso de ciprofloxacino en una dosis única para pacientes con sensibilidad demostrada.¹⁰

3.3. Gastroenteritis, infecciones por *Salmonella* y diarrea del viajero

Las gastroenteritis bacterianas generalmente son autolimitadas y no requieren tratamiento antibiótico. En algunas infecciones —como en la diarrea del viajero— causadas generalmente por *Escherichia coli* enterotoxigénico o *Shigella* sp, la administración de norfloxacino durante tres días o bien ciprofloxacino durante cinco días o en una dosis única han demostrado que acortan la duración de la diarrea y erradican los patógenos de las heces, con eficacia similar a las pautas con azitromicina.^{11,12}

Las gastroenteritis por *Salmonella* no requieren tratamiento antibiótico, excepto en pacientes inmunodeprimidos y en ancianos, en los que las quinolonas han demostrado eficacia incluso en formas complicadas (abscesos esplénicos, meningitis, etc.). También son de elección para las gastroenteritis y las bacteriemias causadas por *Salmonella* en pacientes con infección por VIH. Sin embargo, las quinolonas no deben utilizarse en diarreas causadas por *Campylobacter* sp, ya que presentan resistencias altas y una respuesta peor que los macrólidos.

Las quinolonas son activas contra *Helicobacter pylori* *in vitro*, y diversos ensayos y estudios en rescate han demostrado la utilidad del levofloxacino o del moxifloxacino administrado durante 7-10 días en esta situación.¹³

3.4. Infecciones de las vías respiratorias

Las quinolonas son activas contra un amplio abanico de microorganismos productores de infecciones respiratorias: *Haemophilus influenzae*, enterobacterias, agentes de neumonías atípicas y *Mycobacterium tuberculosis*. Las nuevas quinolonas levofloxacino y moxifloxacino han mejorado su actividad contra *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*.

En las últimas recomendaciones (2007) de la IDSA y de la ATS (sociedades americanas de enfermedades infecciosas y de enfermedades respiratorias) sobre el tratamiento de las neumonías, se catalogan con el mismo nivel de evidencia la utilización de quinolonas o de betalactámicos más macrólidos. Un metanálisis reciente de Vardakas *et al.* recoge veintitrés ensayos clínicos de neumonías adquiridas en la comunidad en las que se comparó el uso de estas quinolonas respiratorias con tratamientos antibióticos combinados, y no se observaron diferencias en la tasa de mortalidad. Cuando analizaban la cura o la mejoría de los síntomas por intención de tratar se observaron unos mejores resultados en los pacientes que habían recibido fluorquinolonas (OR 1,17, IC 95% 1-1,36) en pacientes con neumonías graves que requerían ingreso hospitalario cuando la fluorquinolona se administraba por la vía intravenosa, y no se observaron diferencias en las neumonías leves-moderadas o moderadas-graves o cuando las fluorquinolonas se administraban por la vía oral. Tampoco se observaron diferencias en las neumonías causadas por *Streptococcus pneumoniae* ni en las neumonías bacteriémicas.^{14,15}

En los estudios observacionales, los pacientes con neumonías causadas por *Legionella* tratados con fluorquinolonas tienen respuestas similares o mejores que los pacientes tratados con macrólidos.

En el tratamiento de las traqueobronquitis en pacientes con bronquitis crónicas, los ensayos clínicos demuestran una respuesta clínica y microbiológica similar para las nuevas quinolonas y para la cefuroxima o los macrólidos.^{16,17} En infecciones graves de pacientes con aumento de la disnea que requieren ingreso hospitalario, el moxifloxacino demuestra una mejor respuesta clínica, con disminución del tiempo de ingreso y un mayor periodo sin nuevas reagudizaciones.¹⁸ Un tema preocupante es la observación de resistencias crecientes de *Mycobacterium tuberculosis* a las quinolonas en pacientes generalmente mayores que han recibido tratamientos previos múltiples con fluorquinolonas.¹⁹

En los casos de exacerbaciones bronquiales, de neumonías leves o moderadas y de neumonías demostradas por neumococo parece lógico utilizar antibióticos con un espectro más reducido, con precio más barato y con menos inductores de resistencias, y reservar las fluorquinolonas respiratorias para las neumonías o las exacerbaciones graves no neumocócicas que requieran ingreso.

3.5 Infecciones osteoarticulares

Aunque se trata de una patología menos prevalente, es una de las principales indicaciones actuales para el uso de las quinolonas por su excelente penetración ósea (en el tejido óseo alcanzan el 30-80% de las concentraciones séricas) y por los resultados obtenidos en la experimentación animal, en estudios observacionales y en ensayos aleatorizados con pocos pacientes. En esta patología se requieren dosis en el rango superior de las aprobadas.

En los casos de osteomielitis crónica se ha demostrado que la administración de ciprofloxacino u ofloxacino presenta una eficacia similar a los tratamientos parenterales con betalactámicos más aminoglucósidos, con tasas de curación del 80% de los *Staphylococcus aureus* sensibles a la meticilina (SAMS) y del 75% en bacterias gramnegativas.²⁰

Las artritis protésicas requieren un tratamiento con desbridamiento o retirada de la prótesis y administración de antibióticos durante 2-6 meses. Los tratamientos de quinolonas más rifampicina consiguen tasas de curación superiores al 80%, siempre que se haya podido hacer el tratamiento quirúrgico adecuado, y del 54% en pacientes a los que no se pudo retirar la prótesis. En un estudio reciente de artritis protésicas por bacterias gramnegativas se consiguieron remisiones en el 75% de los pacientes con desbridamiento y retención de prótesis; en el análisis multivariante, la administración de quinolonas se asoció a una mejor relación entre pronóstico y remisión.²¹

Las quinolonas también tienen actualmente un papel importante en el tratamiento de las tuberculosis resistentes y en la prevención de infecciones en pacientes neutropénicos, pero son indicaciones muy específicas que superan el ámbito de esta revisión.

4. RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

Patologías	Situaciones clínicas en las que se justifica el uso de quinolonas
Infecciones urinarias	Pielonefritis o infecciones urinarias complicadas por <i>Escherichia coli</i> o enterobacterias en caso de alergia a los betalactámicos, si no se pueden utilizar aminoglucósidos. Prostatitis por <i>Escherichia coli</i> o enterobacterias sensibles.
Gastroenteritis	Diarrea del viajero. Infecciones por <i>Salmonella</i> en pacientes inmunodeprimidos, en ancianos o con formas complicadas.
Infecciones respiratorias	Neumonías adquiridas en la comunidad con criterios de ingreso en caso de alergia a los betalactámicos, uso reciente de betalactámicos o criterios de sospecha de infección por <i>Pseudomonas</i> . Neumonías nosocomiales (asociado a otros antibióticos). Exacerbaciones de EPOC graves o en pacientes con riesgo de infección por <i>Pseudomonas</i> .
Infecciones osteoarticulares	Osteomielitis o artritis séptica causadas por enterobacterias, <i>Pseudomonas</i> o <i>Staphylococcus aureus</i> con sensibilidad demostrada (generalmente asociada a otros antibióticos).
Neutropenia febril	Paciente neutropénico de riesgo bajo con fiebre.

Melchor Riera Jaume, médico internista. Hospital Universitario Son Dureta

Olga Delgado Sánchez, farmacéutica. Hospital Universitario Son Dureta

BIBLIOGRAFÍA

- David C Hooper and Jacob Stahilevitz. Quinolones. En: Mandell, Douglas and Bennett. Principles and practice of Infectious Diseases 7th edition 2010.
- Bolon MK. The newer fluorquinolones. *Infect Dis Clin N Am* 2009;23:1027-51.
- Preston SL, Drusano GL, Berman AL, et al. Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. *JAMA* 1998;279:125-9.
- Forrest A, Nix DE, Ballou CH, et al. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1073-81.
- LeBlanc L, Pepin J, Toulouse K, et al. Fluoroquinolones and risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Canada. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1398-405.
- Hooton TM, Latham RH, Wong ES, Johnson C, Roberts PL, Stamm WE. Ofloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of acute cystitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1308-12.
- Peterson J, Kaul S, Khashab M et al. A double blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary infections and acute pyelonephritis. *Urology* 2008;71:17-22.
- Fang GD, Brennen C, Wagener M et al. Use of ciprofloxacin versus use of aminoglycosides for therapy of complicated urinary tract infection: prospective, randomized clinical and pharmacokinetic study. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1849-55.
- Naber KG, et al. Oral levofloxacin 500 mg once daily in the treatment of chronic bacterial prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:145-5.

10. Cbignell. 2009 European (IUSTI/WHO) Guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *International Journal of STD & AIDS* 2009;20:453-7.
11. Salam J, Katelaris P, Legh-Smith S et al. Randomized trial of single-dose ciprofloxacin for travelers diarrhoea. *Lancet* 1994;334:1537-9.
12. Sanders JW. Azitromycin and loperamide are comparable to levofloxacin and loperamide for the treatment of traveler's diarrhea in United States military personnel in Turkey. *Clin Infect Dis* 2007;45:294-301.
13. Nista EC, Candelli M, Zocco MA et al. Levofloxacin based triple therapy in first-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1985-90.
14. Vardakas K. Respiratory fluorquinolones for the treatment of community acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2008;179:1269-77.
15. Finch R, Schurman D, Collins O et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous and oral moxifloxacin compared with sequential iv and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin inpatients with community acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1746-54.
16. Shah PM, Maesen FP, Dolmann, et al. Levofloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis: results of a randomized double blind study. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:529-39.
17. Wilson R, Kubin R, Ballin I et al. Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:501-13
18. Wilson R, Allegra I, Huchon G et al. Short term and long term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2004;125:953-64.
19. Long R, Chong H, Hopepner V. Empirical treatment of community-acquired pneumonia and the development of fluorquinolones-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2009;48:1354-60.
20. Gentry IO, Rodriguez, -Gomez G. Ofloxacin versus parenteral therapy for chronic osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:538-41.
21. Martínez JC, Muñoz-Mahamud E, Vílchez F et al. Outcome of acute prosthetic joint infections due to Gram negative bacilli treated with open debridement and retention of the prosthesis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4772-7.