

FLUOROQUINOLONAS

Marco Tejón E¹, Martí Gil C², Marcos Pérez G², Recuero Galbe L².

¹Farmacéutica de Atención Primaria. ²Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Gerencia de Atención Integrada de Cuenca.

Las fluoroquinolonas presentan un amplio espectro bactericida, siendo efectivas contra una gran variedad de microorganismos. Sin embargo también presentan un impacto ecológico elevado y su uso generalizado ha contribuido al notable aumento en la tasa de resistencias y al desarrollo de resistencias cruzadas con otros antibióticos, situaciones que están comprometiendo su uso futuro.

INDICACIONES

Las fluoroquinolonas (FQ) se emplean en el tratamiento de infecciones bacterianas, tanto en el medio ambulatorio como en el ámbito hospitalario: tracto respiratorio, vías urinarias (ITUs), tracto genital, piel y tejidos blandos y gastrointestinales, entre otras. Norfloxacinó sólo está indicado en ITUs, dada su limitada difusión tisular¹.

POSOLOGIA

Las pautas posológicas varían según indicación, gravedad y localización de la infección, así como la sensibilidad del probable agente causal (**Tabla 1**). La duración dependerá de la severidad y evolución clínica¹.

MECANISMO DE ACCION. FARMACOCINÉTICA

Las FQ son agentes bactericidas que bloquean la replicación del ADN bacteriano mediante la inhibición de la ADN girasa en Gram- y la topoisomerasa IV en Gram+. Su amplio uso ha contribuido de manera lineal a la aparición de bacterias resistentes a estas². El mecanismo más importante de resistencia es debido a mutaciones cromosómicas por alteración de su diana, habiéndose descrito también mecanismos de resistencia de este tipo por disminución de la concentración de FQ en el interior bacteriano, así como resistencia mediada por plásmidos. La acumulación de mutaciones puede resultar en cepas altamente resistentes, pudiendo coexistir varios mecanismos de resistencia en la misma cepa. El grado de resistencia se relaciona con el número de mutaciones en las dianas farmacológicas, aunque para algunos microorganismos, como *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, es suficiente una sola mutación³.

En cuanto a la farmacocinética, las FQ son absorbidas adecuadamente por vía oral y tienen una óptima biodisponibilidad (**Tabla 1**), con la ventaja de uso en terapia secuencial. Se distribuyen ampliamente en el organismo, excepto norfloxacinó, y se eliminan por vía renal principalmente, con la excepción de moxifloxacinó^{1,4}. Su administración es independiente de los alimentos, aunque antiácidos y cationes di/trivalentes pueden disminuir la absorción, por lo que se recomienda administrarlas separadamente de estos (2-4 horas)^{1,4}.

ESPECTRO DE ACTIVIDAD

Las FQ abarcan las quinolonas de segunda generación (ciprofloxacino, norfloxacinó y ofloxacinó), de tercera (levofloxacinó) y de cuarta (moxifloxacinó). Presentan un amplio espectro de acción, siendo activas frente a bacterias Gram- (enterobacterias, *Haemophilus spp*, *Neisseria spp*, *Moraxella catarrhalis* y *P. aeruginosa*) y algunas Gram+ como estafilococos, presentando mínima actividad frente a enterococos⁵. Ciprofloxacino, la FQ prototipo, sigue siendo la más potente frente a bacterias Gram-, incluida *P. aeruginosa*. Con las FQ de tercera y cuarta generación se mejoró la baja eficacia frente a algunos microorganismos de las FQ de segunda generación, como cocos Gram+, neumococo, algunas micobacterias, incluido *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes* y anaerobios, especialmente con moxifloxacinó. Todas, excepto norfloxacinó, son activas frente patógenos atípicos (*Legionella spp*, *Mycoplasma spp* y *Chlamydia spp*)⁵.

EFICACIA

En el caso de **ITUs agudas y complicadas**, ciprofloxacino no demostró ser superior al resto de antimicrobianos, según un meta-análisis de 30 ensayos clínicos⁶. En **cistitis agudas no complicadas**, ciprofloxacino 250mg/12h

durante 3 días no demostró superioridad frente a dos dosis de fosfomicina trometamol 3g/72h según un ensayo clínico randomizado multicéntrico que incluyó 118 mujeres postmenopáusicas⁷. En **neumonía adquirida en la comunidad (NAC)**, se observó en un meta-análisis que FQ fueron más eficaces frente a distintos antibióticos en pacientes con neumonía severa (OR=1,84; IC95%:1,02-3,29), no aportando ventajas la utilización de FQ en neumonías de leves a moderadas o moderadas-severas⁸. Estos resultados apoyan a los previamente demostrados por otro meta-análisis, donde solo demostraron más eficacia frente a beta-lactámicos en el caso de infección por *Legionella spp*⁹. En el tratamiento de **exacerbaciones de EPOC** en pacientes ambulatorios, moxifloxacinó y amoxicilina-clavulánico presentaron las mismas tasas de fracaso terapéutico¹⁰.

SEGURIDAD

Las FQ presentan un en general **buen perfil de seguridad** y **óptima tolerabilidad**. No obstante, se han notificado reacciones adversas comunes, leves y reversibles, precisando suspender el tratamiento⁴. Son frecuentes trastornos gastrointestinales, aunque la incidencia de colitis pseudomembranosa es reducida, y efectos sobre el sistema nervioso central (SNC), como cefalea, insomnio y mareos¹. Podrían aparecer alucinaciones y reacciones psicóticas, aunque muy infrecuentemente⁴. Deben usarse con precaución en pacientes con trastornos del SNC, más predispuestos a presentar convulsiones¹. Su uso se ha asociado a fotosensibilidad e hipersensibilidad cutánea (síndrome de *Stevens-Johnson*,...), aunque en raras ocasiones¹. Están contraindicadas en embarazadas, niños y adolescentes, excepto ciprofloxacino (indicado en <18 años), por su conocida acción sobre el cartílago y el riesgo de tendinitis y rotura de tendones^{1,4}. También se ha demostrado que prolongan el intervalo QT, pudiendo precipitar arritmias ventriculares fatales^{1,4}. En el año 2013 la FDA emitió una nota de seguridad en relación al riesgo de neuropatía periférica asociada al uso oral e intravenoso de FQ, pudiendo ser ésta permanente como se ha notificado en la última alerta de la FDA en relación a este grupo.

IMPACTO ECOLÓGICO

Las FQ presentan un aspecto negativo de seguridad muy importante, el **impacto ecológico elevado**, siendo más alto que en el resto de los antibióticos. El impacto ecológico se entiende como el efecto de un antibiótico sobre la flora residente en el colon que facilita la colonización de cepas resistentes a dicho antibiótico y en el caso de las FQ a otros antibióticos, ya que se ha demostrado que favorecen las infecciones por *S. aureus* metilicín-resistente (SAMR), *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs) y *Clostridium difficile*¹¹. Esta característica es de crucial importancia ya que *E.coli* y *S. aureus* son los dos principales microorganismos causantes de infecciones nosocomiales en los hospitales españoles.

La administración de FQ se considera un factor de riesgo al desarrollo de cepas altamente virulentas de *Clostridium difficile* B1/NAP1/027¹². Con respecto a SARM, está demostrada la aparición de cepas con resistencia de alto nivel a ciprofloxacino, que origina además resistencia cruzada a todas las quinolonas⁵. Es importante señalar que en los últimos años en nuestro país se ha producido un incremento de ITUs causadas por *E. coli* productores de BLEEs, siendo responsables de un 6,7% de las producidas por este microorganismo¹³.

LUGAR EN TERAPÉUTICA: CÓMO PRESERVARLO

En cualquiera de sus indicaciones, para un uso racional del antibiótico, lo primero a considerar es el **nivel de resistencia bacteriana** de los principales agentes etiológicos, así como el **impacto ecológico** del antibiótico.

- **Infecciones urinarias:** en el caso de **ITUs no complicadas**, *E. coli* es el principal uropatógeno (75%), seguido de *Proteus mirabilis* (6,34%) y de *Klebsiella pneumoniae* (4,6%). Según la última guía conjunta de la Asociación Americana de Enfermedades Infecciosas y de la Sociedad Europea de Microbiología e Enfermedades Infecciosas se recomienda como alternativa de primera elección en el tratamiento empírico de las ITUs aquellos antibióticos en los que la prevalencia de resistencias del principal uropatógeno no superen el 20%¹⁴. Según los informes de *European Centre for Disease Prevention and Control*, la resistencia de *E. coli* a FQ ha evolucionado desde un 28%, en 2005, hasta un 35%, en 2014; y en el caso de *K. pneumoniae* de un 10,7% a un 18,6%. Por ello, ciprofloxacino y norfloxacino no deberían utilizarse como primera línea en el tratamiento empírico de ITUs. El incremento de resistencia, no solo está ligado al incremento del consumo, sino también a la edad del paciente, como se demostró en el estudio ARES donde en mujeres postmenopáusicas se registró un aumento significativo en la tasa de resistencia de *E. coli* a ciprofloxacino (17% versus 10%), confirmándose en estudios posteriores¹³. Su papel como factor predisponente de infecciones por enterobacterias BLEEs, por SAMR y por *Clostridium difficile*, apoya la restricción de uso en situaciones en que no dispongamos de otras alternativas para tratar la ITU baja.

- **Infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad.** La selección del tratamiento empírico también debe atender a las resistencias de los principales agentes patógenos, como *S. pneumoniae* (60-70%), *Mycoplasma pneumoniae* (14-20%), *Chlamydia pneumoniae* (8-25%), *H. influenzae* (3-10%), cumpliendo estas características levofloxacino y moxifloxacino. Esto, asociado a que la prevalencia de resistencias a FQ en estos patógenos continúa siendo baja (0,5-1%), ha hecho que su uso esté muy extendido. A pesar de ello, las distintas Guías de Práctica Clínica no siempre las consideran tratamiento de primera elección.

En el caso de **NAC** su uso hay que reservarlo a neumonías graves o que requieran hospitalización y cuando haya sospecha de *P. aeruginosa*¹⁵.

En el caso de **exacerbaciones de EPOC**, la elección del tratamiento depende de la gravedad de la exacerbación y de los factores de riesgo del paciente. Las FQ han de reservarse para cuadros graves donde la FEV₁ es menor de 50, asociado a factores de mal pronóstico como son comorbilidad, exacerbaciones frecuentes (>3 por año) y uso de antibióticos en los 3 últimos meses, o sospecha de *P. aeruginosa*. Los factores de riesgo de infección por *P. aeruginosa* son: hospitalización reciente, administración frecuente de ATB (4 o más cursos anuales), exacerbaciones graves y presencia de *P. aeruginosa* en una exacerbación previa¹⁶.

- **Otras infecciones:** en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, a pesar de que Levofloxacino presenta buena actividad frente a *S. Pyogenes* y *S. aureus*, dos de los agentes etiológicos más frecuentes en estas infecciones, el alto impacto ecológico de éste no las posiciona como primera línea de tratamiento, recomendándose su uso cuando el tratamiento de elección se considere inapropiado.

Es importante remarcar que la FDA considera como severos los efectos adversos sobre SNC, tendones, músculos, y nervios, tras reacciones adversas notificadas en pacientes tratados para sinusitis, bronquitis e ITUs. Debido a que estos en ocasiones son coincidentes y pueden ser permanentes y no transitorios, realiza nuevas restricciones de uso sobre las FQ, de manera que no deben considerarse tratamiento de primera elección en este tipo de infecciones¹⁷.

CONCLUSIONES

- Las fluoroquinolonas presentan como punto fuerte una óptima biodisponibilidad y amplio espectro bactericida, siendo efectivas en una gran variedad de infecciones.

- Como punto débil remarcar que el uso de fluoroquinolonas se ha asociado a: resistencias crecientes de enterobacterias como *E. Coli*, aumento de enterobacterias portadoras de BLEEs y aumento de la incidencia de infecciones por SAMR.

- Para que su preciado valor terapéutico no se vea comprometido por su impacto ecológico elevado, debemos preservar su uso a infecciones de gravedad, y no recurrir a ellas como tratamiento de primera línea.

Tabla 1. Pautas posológica más habituales de fluoroquinolonas¹

	Ciprofloxacino	Levofloxacino	Norfloxacino	Ofloxacino	Moxifloxacino
Pauta posológica habitual	250-750m/12h VO 200-400mg/12h IV	500mg/12-24h VO 500mg/12-24h IV	400mg/12h VO	200-400mg/12-24h VO 200mg/12h IV	400mg/24h VO 400mg/24h IV
IR	Ajuste de dosis			No requiere ajuste	
IH	No requiere ajuste de dosis. Suspender si hepatopatía grave		Sin datos en ficha técnica	Ajuste de dosis	Contraindicado: Child Pugh C y ↑transaminasas 5xLSN
Biodisponibilidad	70-80%	99-100%	30-40%	100%	91%

IR: insuficiencia renal; IH: insuficiencia hepática; LSN: límite superior de la normalidad

BIBLIOGRAFIA

- Fichas técnicas. Agencia Española de Medicamentos. [Acceso 25/03/2016]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: across national database study. *Lancet* 2005; 365 (9459): 579-87.
- Oteo J, Campos J. Uso de quinolonas y resistencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004; 22(4): 201-3.
- Alós JI. Quinolonas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009; 27(5): 290-297.
- Uptodate. Hooper DC. Fluoroquinolonas [Internet]. Mar 01, 2016. [Acceso 23/03/2016]. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/search?search=fluoroquinolonas&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&searchOffset=
- Palou J, Angulo JC, Fata R, García-Tello A, González-Enguita C, Boada A, et al. Randomized comparative study for the assessment of a new therapeutic schedule of fosfomicin trometamol in postmenopausal women with uncomplicated lower urinary tract infection. *Actas Urol Esp.* 2013; 37(3): 147-55.
- Gutiérrez-Castrellón P, Díaz-García L, Colsa-Ranero A, Cuevas-Alpuche J, Jiménez-Escobar I. Eficacia y seguridad de la ciprofloxacina en el tratamiento de las infecciones de las vías urinarias (IVU) en adultos: revisión sistemática con metaanálisis. *Gac Med Mex.* 2015; 151(2): 225-44.
- Vardakas KZ, Siempos II, Grammatikos A, Athanassa Z, Korbila IP, Falagas ME. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ.* 2008; 179 (12): 1269-77.
- Mills GD, Oehley MR, Arrol B. Effectiveness of beta lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis. *BMJ.* 2005; 330 (7489): 456-62.
- Wilson R, Anzueto A, Miravittles M, Arvis P, Alder J, Haverstock D, et al. Moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in outpatient acute exacerbations of COPD: MAESTRAL results. *Eur Respir J.* 2012; 40(1): 17-27.
- LeBlanc L, Pepin J, Toulouse K, Ouellette MF, Coulombe MA, Corriveau MP, et al. Fluoroquinolones and risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Canada. *Emerg Infect Dis* 2006; 12 (9): 1398-405.
- Dolores Rodríguez-Pardo, D, Mirelis B, Navarro F. Infecciones producidas por *Clostridium difficile*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(4):254-263.
- Andreu A, Planells I; Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios. Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea. Estudio nacional multicéntrico. *Med Clin (Barc).* 2008; 130(13): 481-618.
- Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(5):e103-e120.
- NICE clinical guideline CG191. Pneumonia in adults: diagnosis and management. Last modified: December 2014.
- Siddiqi A, Sethi S. Optimizing antibiotic selection in treating COPD exacerbations. *International Journal of COPD* 2008;3(1) 31-44
- Nota de seguridad de la FDA. Consultada 15/05/2016. Disponible en <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm500325.htm>

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Ibarra Lorente I, Carretero Albiñana ME, Martí Gil CM, Marco Tejón E, Rubio Pulido O, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo. SESCAM.



Edita SESCAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia. SESCAM

Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071. Teléfono:925/27.41.00. FAX:925/27.41.44. E-mail:burm@secam.jccm.es

I.S.S.N.:1576-2408

D.L.: TO-602-2012