

## Sumario:

Mecanismo de acción .....	1
Farmacocinética .....	2
Espectro antibacteriano .....	2
Utilización en Atención Primaria .....	2 - 5
Efectos adversos, precauciones y contraindicaciones .....	5
Interacciones .....	6
Resistencias .....	6
Conclusiones .....	7
Tabla comparativa de costes .....	7
Bibliografía .....	8

## USO ADECUADO DE FLUOROQUINOLONAS EN ATENCIÓN PRIMARIA

*González Gero MY, Muñoz Gavilán A (Farmacéuticas de Atención Primaria – Cuenca)*

*La primera quinolona utilizada en clínica fue el ácido nalidíxico. Se clasificó como antiséptico urinario porque sólo en orina alcanza concentraciones suficientes como para actuar frente a patógenos. Más tarde surgieron otras, que seguían siendo antisépticos urinarios (ácidos oxolínico y pipemídico).*

*La introducción de un átomo de fluor en la molécula básica de las quinolonas dio lugar a las fluoroquinolonas (FQ): norfloxacin, ofloxacin y ciprofloxacino, tienen una actividad más potente, un mayor espectro antibacteriano, una semivida más larga y, con la excepción de norfloxacin, alcanzan buenos niveles séricos, con lo que es posible tratar infecciones sistémicas (1).*

*Las últimas FQ disponibles en el mercado farmacéutico son levofloxacino y más recientemente moxifloxacino, poseen básicamente mejores propiedades farmacocinéticas y una mayor potencia frente a Streptococcus pneumoniae, que les abre paso a nuevas indicaciones como el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio (2,3).*

*España es el segundo país en ventas de quinolonas de la Unión Europea (2,48 dosis/1.000 hab/día), detrás de Portugal (4,04 dosis/1.000 hab/día). El uso juicioso de las FQ es la mejor defensa para evitar la emergencia de resistencias (4).*

### MECANISMO DE ACCIÓN

Las FQ son agentes bactericidas que actúan inhibiendo la ADN-girasa, enzima que interviene en el plegamiento de la doble hélice de ADN y es fundamental para la estructura tridimensional del material genético, ejerciendo su acción a nivel intracelular.

Su actividad depende fundamentalmente de dos factores, como son la capacidad de atravesar la barrera citoplásmica y la afinidad por las ADN-girasas de las bacterias (1, 5).

### FARMACOCINÉTICA

Las FQ tienen una buena biodisponibilidad y volumen de distribución, que

les permite lograr concentraciones tisulares iguales o superiores a las conseguidas en suero; se alcanzan concentraciones altas en tracto urinario (orina, riñón, tejido prostático) y tejido pulmonar. La capacidad para penetrar en líquido cefalorraquídeo es baja, excepto para ofloxacino. La unión a proteínas plasmáticas es baja (13-30%). La vida plasmática varía de 1,5 a 17 h.

Norfloxacino y ciprofloxacino se eliminan por vía renal y hepática. Ofloxacino y levofloxacino mayoritariamente lo hacen por vía renal, y moxifloxacino por otras vías no renales. En general, en presencia de insuficiencia hepática o renal graves habrá que modificar la pauta de dosificación según la vía principal de excreción de cada FQ.

Ciprofloxacino, ofloxacino y levofloxacino se pueden administrar tanto por vía oral como parenteral, lo que permite realizar una terapia secuencial de la vía intravenosa a la oral.

Tienen un efecto que depende de la concentración y un efecto postantibiótico de 1-3 h que depende del microorganismo concreto y de la FQ (1, 2, 3, 6-11).

## ESPECTRO ANTIBACTERIANO

Norfloxacino, ofloxacino y ciprofloxacino tienen un amplio espectro de actividad “*in vitro*”: **buena actividad** frente a bacterias gram (-) (*E.coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Neisseria* y *Haemophilus* productores y no productores de B-lactamasa, *Legionella pneumophila* y *Pseudomonas aeruginosa*); **poca** frente a otras especies de *Pseudomonas*, neumococo y enterococo; y **nula** frente a anaerobios, *Treponema pallidum* y *Candida albicans*. **Ciprofloxacino y ofloxacino** son activas frente a *Chlamydia*, *Mycoplasma* y algunas micobacterias. **Ciprofloxacino** es la más activa frente a *Pseudomonas aeruginosa* (1, 7-9).

En comparación con ciprofloxacino, **levofloxacino y moxifloxacino** presentan una **mayor actividad** frente a gram (+), especialmente frente a *Staphylococcus* y *Streptococcus*. Inclusive frente a *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina o macrólidos. Son activos frente a *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, y resistentes a staphylococcus resistente a meticilina. Son **menos activas** frente a gram (-): *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* independiente de que las cepas sean o no

productoras de  $\beta$ -lactamasa. La actividad frente a otras bacterias gram (-): *Acinetobacter spp*, *Klebsiella pneumoniae* y otras enterobacterias, es comparable, en general, a la de ciprofloxacino, sin embargo, la actividad frente a *Pseudomonas* es menor. Levofloxacino muestra una actividad **intermedia** frente a anaerobios; siendo ésta para moxifloxacino más elevada. Son mucho **más activos** que ciprofloxacino frente a bacterias atípicas tales como *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Coxiella* y *Legionella* (2,3,10-12).

## UTILIZACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA

### Infecciones del tracto urinario (ITU)

Las FQ, por su actividad frente a enterobacterias, las principales causantes de infecciones urinarias, y porque varias se eliminan de forma significativa por vía renal, se han usado y mostrado eficaces en estas infecciones (6). En **la mujer con cistitis no complicada** de origen extrahospitalario, existen varias opciones terapéuticas (13-18):

- . Amoxicilina-clavulánico en pauta de 3-5 días.
- . Cefalexina, cefadroxilo. Se desaconsejan si las tasas de resistencia de *E.coli* son > al 20%.
- . Las cefalosporinas de 2ª y 3ª generación, en pautas de 3 días, constituyen una alternativa válida aunque su precio es más elevado.
- . FQ. En nuestro medio, las tasas de resistencia de *E.coli* son del 20-25%, por lo que debe considerarse con mucha prudencia su recomendación como tratamiento empírico. Sin embargo en la cistitis el porcentaje de fracasos clínicos es pequeño, probablemente por la elevada concentración del fármaco en orina, por lo que se considera que siguen siendo útiles en el tratamiento empírico de la misma. Las pautas de 3 días tienen una eficacia similar a la pauta convencional de 7 días. Norfloxacino 400 mg/12 h, podría ser de elección por sólo ser útil en infecciones urinarias y no sistémicas (1,16,17), ciprofloxacino 250 mg/12 h (1, 17) y ofloxacino 200 mg/12 h.
- . Fosfomicina trometamol. Aunque en estudios comparativos obtiene tasas de erradicación ligeramente inferiores a FQ (cuando se trata de microorganismos sensibles), constituye una de las pautas de elección en nuestro medio por ser uso específico en ITU bajas, por facilitar el cumplimiento terapéutico -monodosis de 3 g-, por bajas tasas de resistencia (< al 5%) y bajo coste del tratamiento.

La **cistitis aislada en el varón** es poco frecuente y se aconseja tratarla durante 7-14 días. Dada la escasa penetración prostática de la mayoría de los antibacterianos se dará preferencia a las FQ (13,18).

La **mujer joven no embarazada con pielonefritis no complicada de intensidad moderada** que vaya a cumplir correctamente el tratamiento puede ser tratada de forma ambulatoria con antibióticos orales, con altas tasa de curación con 11-14 días de tratamiento (13,15-17). Puede emplearse amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas de 2ª y 3ª generación y FQ: norfloxacin 400 mg/12 h, ciprofloxacino 500 mg/12 h y ofloxacino 400 mg/12 h. Cuando hay signos de afectación del parénquima renal el ciprofloxacino es el más usado, lo que parece sugerir un desconocimiento de la buena penetración tisular y eficacia de norfloxacin en el tratamiento de la pielonefritis (17,19,20).

En **ITU complicadas**, con frecuencia causadas por bacilos gram (-) resistentes a antibióticos, incluida *P. aeruginosa*, las FQ se consideran uno de los tratamientos de elección, por vía oral, especialmente ciprofloxacino. En este ámbito el problema ha sido el surgimiento de resistencias (6).

En la **prostatitis aguda**, la mayoría de los antibióticos alcanzan niveles terapéuticos en el tejido prostático intensamente inflamado. En las **formas crónicas** con cultivo negativo sucede lo contrario, la terapia antibiótica se prescribe por lo general empíricamente intentando dar cobertura al más amplio grupo de patógenos típicos y atípicos y la difusión del antimicrobiano es crítica a la hora de determinar su eficacia. La mayor parte de los antibióticos existentes activos frente a bacilos gram (-) penetran con dificultad en el tejido prostático. Las FQ tienen especiales ventajas en este contexto, son la terapia de elección consensuada, con los resultados más brillantes en los ensayos clínicos y estudios abiertos, en ausencia de amplios ensayos comparativos con otros antibióticos (13,15-18). En prostatitis aguda: norfloxacin 400 mg/12 h (17,20), ciprofloxacino 500 mg/12 h, ofloxacino 200-400 mg/12 h durante 3-4 semanas. En prostatitis crónica la misma dosis, hasta completar entre 4 y 12 semanas (usualmente 4-6 semanas).

El paciente con **sonda urinaria de corta duración y bacteriuria asintomática** no requiere tratamiento antibiótico.

En pacientes con **cateterismo prolongado y bacteriuria asintomática** la necesidad de tratamiento no está establecida. En estos casos y en pacientes de riesgo elevado, en el cambio de catéter parece recomendable administrar una dosis única (DU) de cotrimoxazol, FQ, fosfomicina trometamol o aminoglucósido antes de la colocación de la sonda si no se dispone de urocultivo. Los episodios de bacteriuria con síntomas son tributarios de tratamiento empírico, hasta conocer el antibiograma, como una ITU complicada (13,17).

#### Gastroenteritis aguda infecciosa

En principio tenían una excelente actividad *in vitro* frente a los principales patógenos causantes de gastroenteritis (*Salmonella*, *Shigella*, *E.coli*, *Campylobacter* y otros). Algunas FQ alcanzan en el intestino niveles muy superiores a los séricos y una parte se elimina por bilis. Por lo que se han usado con eficacia en aquella **minoría** de casos de gastroenteritis que requieren tratamiento antibiótico (6): *Salmonella* spp en pacientes de riesgo durante 5-7 días; *Shigella* spp sintomático, 3-5 días y formas graves de diarrea del viajero (*E.coli* enterotoxigénico) durante 3 días. La dosis es: ciprofloxacino 500 mg/12 h, ofloxacino 200 mg/12 h y norfloxacin 400 mg/12 h (7-9,15-18,21). En *Vibrio cholerae*, como alternativa a doxiciclina 300 mg DU, se recomienda ciprofloxacino 1 g-1 día (15,18).

En enteritis por *Campylobacter jejuni* se recomienda un macrólido de forma precoz y no utilizar de forma empírica las FQ, debido a la alta prevalencia de resistencia en nuestro medio (21).

#### Fiebre tifoidea

Ciprofloxacino (500 mg/12 h-10 días) se ha mostrado tan eficaz como otros tratamiento estándar, aunque se han informado aislados esporádicos de *Salmonella typhi* resistentes a FQ (6,7,15)

#### Portadores crónicos de Salmonella

Suelen permanecer asintomáticos, pero constituyen un peligro potencial para la salud pública. Ciprofloxacino (500 mg/12 h) y norfloxacin (400 mg/12 h) durante 4 semanas son muy eficaces en erradicar el estado de portador crónico de *Salmonella*, incluso en pacientes con litiasis biliar, situación que

ocasiona numerosos fallos del tratamiento con otros antibióticos (1,22).

#### Prevención - peritonitis espontánea del cirrótico

En pacientes cirróticos con ascitis, norfloxacin 400 mg oral o cotrimoxazol a días alternos ó 5 días por semana disminuye la frecuencia de la peritonitis bacteriana espontánea del cirrótico del 68-22% al 20-3% (6, 16,21).

#### Infecciones osteoarticulares

Las FQ, sobre todo ciprofloxacino, han supuesto la revolución más importante en el tratamiento de la osteomielitis (6). Sus características farmacocinéticas por vía oral han posibilitado hacer tratamientos ambulatorios, total o parcialmente con buenas tasas de curación y pocos efectos adversos. Sin embargo las tasas de resistencia surgidas en algunos microorganismos obliga a la cautela en su uso. Frente a *S.aureus* **NO** son la primera opción y se desaconseja la monoterapia. En *E.coli sensible* se pueden emplear con seguridad aunque con *P.aeruginosa*, donde habrá que vigilar la selección de cepas resistentes, sería aconsejable asociar inicialmente otro antibiótico y cuando la concentración de microorganismos se estime que se ha reducido pasar a monoterapia (15,23).

#### Infecciones de piel y tejidos blandos

Las FQ **no son tratamiento de elección** en la mayoría de estas infecciones, ni siquiera alternativa en el caso de infecciones producidas por estafilococos resistentes a meticilina (6). Ciprofloxacino sí tiene su indicación en úlceras y quemaduras infectadas por bacterias gram (-), en concreto por *Pseudomonas aeruginosa* (7,17).

#### Otitis externa maligna

Causada por *P. aeruginosa*, el ciprofloxacino 750 mg/12 h es uno de los tratamientos de elección (1,6, 15,16).

#### Enfermedades del tracto respiratorio

Ciprofloxacino y ofloxacino no se han considerado tratamiento de elección para las infecciones respiratorias, principalmente por su falta de actividad frente a gram (+). Las nuevas FQ, por su espectro más amplio (especialmente frente a estreptococos) permiten considerarlas como una opción terapéutica (12). Éstas **nunca deben emplearse de primera elección**, limitándose a **algunas reagudizaciones bacterianas graves en la bronquitis crónica** y

como segunda opción en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), tanto por bacterias típicas como atípicas. En el primer caso deberían utilizarse cuando el tratamiento de primera elección fracasara, (amoxicilina-clavulánico: 875/125 mg/8 h VO), situándose en el mismo nivel que macrólidos, cefalosporinas de 2ª y 3ª generación (15,16,24-26). En los estudios clínicos disponibles, levofloxacino 500 mg/día es tan efectivo como cefuroxima axetilo 250 mg/12 h (2,26) y moxifloxacino 400 mg/día como claritromicina (3,24). En las **bronquiectasias**, sin embargo, debe priorizarse ciprofloxacino 500 mg/12 h, durante 10-15 días, por ser éste el más activo frente a *P. aeruginosa* (17,24,25).

En la **neumonía típica** es de elección la amoxicilina por vía oral (1 g/8 h), durante 7-10 días, o amoxicilina-clavulánico si son pacientes con bronquitis crónica y riesgo de infección por *H. influenzae*. Hay situaciones en que este tratamiento puede fallar por ser otro agente diferente del neumococo el productor de la infección o bien cuando el neumococo es resistente. En estos casos pueden emplearse estas nuevas FQ. Esta alternativa se utilizará también en pacientes con alergia a los betalactámicos. En la **neumonía atípica**, su uso debe reservarse cuando el tratamiento con macrólidos o la doxiciclina (100 mg/12 h), durante 14 días no fuera efectivo (17,24,25).

La tasa de curación clínica al cabo de una semana de finalizar el tratamiento antibiótico en la NAC, es ligeramente superior con levofloxacino -IV, seguido de oral- que con cefalosporinas de 2ª generación -ceftriaxona IV seguido de cefuroxima axetilo oral- (2,24). Con moxifloxacino 400 mg/24 h no se encuentra diferencia alguna en la curación clínica de la NAC, cuando se compara, durante 10 días, con amoxicilina 1 g/8 h y claritromicina 500 mg/12 h (3,24).

En **sinusitis bacteriana aguda** levofloxacino 500 mg/día es tan efectivo como amoxicilina clavulánico o cefuroxima axetilo (2,24). Tampoco se evidencian diferencias significativas entre moxifloxacino 400 mg/día comparada con cefuroxima axetilo 250 mg/12 h (3,24). El tratamiento de elección es amoxicilina a dosis altas, asociada o no a ácido clavulánico. Cefuroxima axetilo, cefpodoxima proxetilo, azitromicina, claritromicina también han resultado eficaces en diversos estudios (15-18,27).

### Profilaxis de enfermedad meningocócica

Los contactos íntimos de enfermedad meningocócica deben recibir quimioprofilaxis (Rifampicina 600mg/12 h durante 2 días, ceftriaxona 250 mg IM en DU o ciprofloxacino 500 mg DU) e incluso los propios casos, antes de salir del hospital para prevenir la transmisión posterior, a no ser que previamente hayan recibido un tratamiento que erradique el estado de portador crónico (28).

### Enfermedades de transmisión sexual

Al igual que ceftriaxona 250 mg IM, DU o cefixima 400 mg oral, DU; ofloxacino 400 mg o ciprofloxacino 500 mg en DU presentan una excelente actividad en **gonorrea no complicada** (uretritis ó cervicitis) (1,6,15,16,18,29).

Han demostrado ser una alternativa eficaz en los casos de **uretritis no gonocócica** debida a *Chlamydia trachomatis*, donde el tratamiento estándar sigue siendo doxiciclina 100 mg/12 h oral -7 días o azitromicina 1 g oral, DU. La más activa es ofloxacino: 300 mg/12 h-7 días (1,15,29).

También son un tratamiento alternativo en el **chancro blando** (úlceras genitales por *Haemophilus ducreyi*): ciprofloxacino 500 mg/12 h-3 días (1,16,29).

El tratamiento empírico de la **enfermedad inflamatoria pélvica** debe cubrir un amplio espectro de patógenos probables (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, anaerobios, gram (-) facultativas y estreptococos) recomendándose la combinación de ofloxacino oral (400 mg/12 h) y metronidazol oral (500 mg/8 h) - 14 días ó ceftriaxona 250 mg IM DU + doxiciclina 100 mg/12 h -14 días + metronidazol PO (500 mg/8 h) - 14 días (6,29).

### **EFFECTOS ADVERSOS, PRECAUCIONES, CONTRAINDICACIONES (7-11,24)**

Las reacciones adversas de las FQ son bastante infrecuentes y normalmente reversibles. Son generalmente comparables aunque para cada FQ la incidencia y el tipo pueden diferir.

Las más comunes son: gastrointestinales (1-13 %), efectos sobre el SNC (1-8 %) y alteraciones cutáneas (1-3 %) (Tabla 1).

Los **efectos gastrointestinales** son generalmente leves y pueden acaecer con todas las FQ. Las que menos, norfloxacino y ofloxacino. Si se sospecha una colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile*, se

suspenderá la FQ y debe instaurarse un tratamiento antibiótico específico.

Las **reacciones dermatológicas** pueden producirse con todas las FQ y consisten en una erupción cutánea inespecífica, principalmente por ciprofloxacino. La fototoxicidad mejora en todos los casos después de suspender el tratamiento, siendo más prevalente en ancianos y en pacientes con enfermedades concomitantes y complicaciones. Se recomienda abstenerse de la exposición, de forma prolongada, a la luz solar.

Las alteraciones del **sistema nervioso central** se pueden originar con cualquier FQ, es más frecuente con ofloxacino. Su uso se ha asociado a la presentación de crisis convulsivas y alteraciones psicológicas, fundamentalmente en edad avanzada, por lo que se recomienda no utilizarlas en pacientes con factores de riesgo de presentar convulsiones inducidas por fármacos. También pueden dar alteraciones de la sensibilidad, principalmente parestesias, que se inician en la primera semana de tratamiento y particularmente en pacientes con insuficiencia renal, diabetes mellitus.

Se han observado **alteraciones articulares y óseas** en los animales en crecimiento. En niños con fibrosis en los que se ha administrado ciprofloxacino, la toxicidad articular ha sido baja, y clínicamente poco relevante. A pesar de que el significado clínico inmediato de este hallazgo se mantiene en duda, la posibilidad de un daño del cartílago a largo plazo no puede excluirse, por lo que debe contraindicarse durante el embarazo y en < de 18 años.

Se han implicado en la etiología de **tendinitis**, principalmente del tendón de Aquiles, aumentando la probabilidad de su rotura. El factor de riesgo que se asocia a mayor tendinopatía por FQ es la insuficiencia renal, ya que se puede acumular el antibiótico excediendo el rango terapéutico, y la terapia conjunta con glucocorticoides y con diuréticos y en algunos casos, con el hiperparatiroidismo. Deben suspenderse siempre, al primer signo de una inflamación tendinosa para reducir el riesgo de una rotura posterior.

Las **reacciones anafilácticas** y casos de vasculitis se dan principalmente en los pacientes inmunodeprimidos.

Han aparecido reacciones adversas inesperadas. Algunas FQ, tuvieron que ser **retiradas del mercado** farmacéutico: **temafloxacino** por provocar casos de anemia

hemolítica autoinmune; **trovafloxacin** por hepatitis tóxica, algunas de ellas fatales y **grefloxacin** por inducir un alargamiento del intervalo QTc, documentándose algunos casos de *torsade de pointes* y casos fatales.

Las taquiarritmias ventriculares por **alargamiento del intervalo QTc**, también se han observado con ciprofloxacino, son muy raras y son menos frecuentes que con macrólidos. No es así con el moxifloxacino, por lo que su uso debe evitarse en pacientes con síndromes congénitos que cursan con alargamiento del intervalo QTc o que están sometidos a tratamiento que produzcan aumento de este intervalo: antiarrítmicos clase IA o clase III, neurolépticos, antidepresivos tricíclicos, determinados antimicrobianos, determinados antihistamínicos y cisaprida (3,11,30).

Todas las FQ pueden dar lugar a una **elevación transitoria de los enzimas hepáticos**, principalmente: ciprofloxacino, ofloxacino y norfloxacino (hasta un 25 %), pero todas éstas, a excepción del trovafloxacin, han sido utilizadas sin ningún problema en pacientes con hepatopatía.

Debe enfatizarse que se utilicen, cuando se consideren adecuadas, las FQ más seguras y que tengan una amplia experiencia de uso. En este sentido, la experiencia clínica de levofloxacino y moxifloxacino es aún limitada y, por lo tanto, la actitud más prudente es utilizarlas como segunda elección. El levofloxacino, a pesar de haberse comercializado en nuestro país en 1998, presenta mayor experiencia de uso que las otras nuevas FQ, ya que lleva desde diciembre de 1993 comercializada en Japón.

**Tabla 1. Reacciones adversas más frecuentes asociadas con las fluoroquinolonas**

<u>Tipo de reacción adversa</u>	<u>Reacciones adversas específicas</u>
Gastrointestinal	Náuseas, vómitos, malestar abdominal, diarrea
Sistema nervioso central	Cefalea, vértigo, insomnio, temblor, ansiedad, convulsión
Hepático	Elevación transitoria de los enzimas hepáticos, hepatitis
Renal	Nefritis intersticial, cristaluria, insuficiencia renal
Dermatológico	Prurito, fototoxicidad, erupción fija, <i>rash</i>
Musculoesquelético	Artropatía, tendinitis, ruptura tendinosa
Cardiovascular	Alargamiento del intervalo QT, <i>torsade de pointes</i>
Otros	Vasculitis, anemia hemolítica autoinmune

## INTERACCIONES

De relevancia clínica, al administrarse de forma concomitante con (1,6-11,30):

**Agentes con cationes bivalentes o trivalentes** (antiácidos con magnesio o aluminio, sucralfato, calcio, suplementos nutricionales, multivitamínicos con hierro o zinc). Reducen significativamente la biodisponibilidad de FQ por formación de quelatos no absorbibles. Deberá administrarse la sal 6 h antes ó 2 h después de las FQ.

**Alimentos**, excepto para levofloxacino y moxifloxacino que no es clínicamente relevante.

**Teofilina**: norfloxacino y ciprofloxacino, que se metabolizan por vía hepática, aumentan la concentración de teofilina. Puede producirse un aumento del riesgo de convulsiones, en la administración concomitante con teofilina, AINEs, u otros agentes que disminuyen el umbral convulsivo.

**Anticoagulantes orales** (warfarina), aumentan su actividad. Se recomienda monitorizar más frecuentemente el INR.

**Glibenclamida**: ofloxacino y ciprofloxacino aumentan su concentración sérica, pudiendo provocar hipoglucemia. Con levofloxacino no es clínicamente relevante. Moxifloxacino disminuye concentraciones de glibenclamida, podría producir hiperglucemia leve y transitoria, sin llegar a ser clínicamente relevante.

**Fármacos que afectan la secreción tubular renal** como probenecid, cimetidina, furosemida o metotrexato aumentan concentraciones plasmáticas de ciprofloxacino y ofloxacino.

**Ciclosporina**: norfloxacino y levofloxacino aumentan sus concentraciones plasmáticas.

**Fármacos con alargamiento del intervalo QTc**: moxifloxacino.

## RESISTENCIAS

Aunque hayan transcurrido pocos años desde la introducción de las FQ, ensayos clínicos ya vienen comunicando y alertando sobre la aparición de resistencias en nuestro país.

En un estudio retrospectivo de los principales microorganismos productores de infección urinaria y sensibilidad a FQ durante el

periodo 1990-1998, realizado en el Hospital de "La Fe", se encontró **un incremento progresivo de resistencia a FQ** (considerando cipro/ofloxacino como representantes del grupo) para *E. coli* (de 3 a 23%), para *E. faecalis* (de 4,5 a 28%) y para *P. aeruginosa* (de 4 a 15%). Esta resistencia fue relativamente mayor en ITU complicadas extrahospitalarias, debido a los tratamientos prolongados con FQ (31). Similares conclusiones se ponen de manifiesto en otro estudio donde la resistencia a FQ es del 21 % en infecciones complicadas y del 0 % en no complicadas (6).

En los últimos años se ha observado una disminución de la sensibilidad *in vitro* de algunas cepas de neumococo a las FQ. Levofloxacino y moxifloxacino, como el resto de los antibióticos, son capaces de seleccionar cepas de neumococos resistentes. Las más antiguas, como ciprofloxacino, son las menos potentes frente a *S. pneumoniae* y, por tanto las que más resistencias inducen (4).

En 1998 un estudio multicéntrico (136 hospitales Españoles) de sensibilidad de *P. aeruginosa*, y con un 30,5% de muestras aisladas de pacientes extrahospitalarios (siendo el lugar más común orina) detectó que el **24,5 %** de ellas eran resistentes a FQ (ciprofloxacino y ofloxacino), siendo esta resistencia significativamente más alta que para el resto de los antibióticos (32).

A la vista de estos datos se puede concluir que si no se restringe el uso de FQ se

puede perder muy pronto los beneficios de uno de los mejores grupos de antimicrobianos disponibles actualmente, además de una disminución de la actividad de todas las FQ (resistencia cruzada) (1,4, 31).

### CONCLUSIONES

1. Norfloxacino no alcanza concentraciones séricas adecuadas para el tratamiento de infecciones sistémicas.
2. Ciprofloxacino es la más activa *in vitro* frente *P. aeruginosa*, ofloxacino en *C. trachomatis* y levofloxacino y moxifloxacino frente a gram (+).
3. Norfloxacino, ofloxacino y ciprofloxacino son útiles en el tratamiento de infecciones por gram (-), de elección en ITU complicadas, bronquiectasias por *P. aeruginosa*, enteritis severa y portadores crónicos de *Salmonella* y en infecciones osteoarticulares por gram (-).
4. Ciprofloxacino no debe utilizarse en infecciones respiratorias, salvo en infección sospechada o demostrada por *P. aeruginosa*.
5. Levofloxacino y moxifloxacino se recomiendan por las distintas Sociedades, junto con otros antibióticos clásicos, como tratamiento alternativo en la NAC y en algunas reagudizaciones bacterianas graves en la bronquitis crónica.
6. Las FQ, son de enorme interés si se manejan con racionalidad. Se ha escrito que las FQ son demasiado valiosas para sobreutilizarlas.

Tabla 2. Presentaciones comerciales y coste de Fluoroquinolonas.

Principio activo	Nombre comercial	Presentación	PVP (€)	DDD (mg)	*Coste DDD (€)
Ofloxacino	Oflovir <sup>®</sup> - Surnox <sup>®</sup>	200 mg 10 comp	8,84 - 10,77	400	1,77 - 2,15
		20 comp	17,54 - 21,32		1,75 - 2,13
Ciprofloxacino	Globuce <sup>®</sup> - Ciprofloxacino EFG; Lasa <sup>®</sup> , Mabo <sup>®</sup> , Ratiopharm <sup>®</sup> - Otros ... <sup>®</sup>	250 mg 10 comp	3,65 - 4,05 - 8,41	1000	1,46 - 3,36
		20 comp	6,0 - 7,13 - 16,60		1,20 - 3,32
	500 mg 10 comp	6,0 - 7,69 - 15,80	1,20 - 3,16		
	Ciprofloxacino EFG; Lasa <sup>®</sup> , Mabo <sup>®</sup> , Ratiopharm <sup>®</sup> - Vegal <sup>®</sup> EFG - Otros.. <sup>®</sup> - Normon <sup>®</sup> EFG	20 comp	11,9 - 14,85 - 31,58	1,19 - 3,16	
750 mg 10 comp		14,4 - 17,81 - 24,52	1,92 - 3,27		
Norfloxacino	Norflok <sup>®</sup> - Xasmin Huberdoxina <sup>®</sup> - Catex <sup>®</sup> , Nofloxacino EFG; Normon <sup>®</sup> , Qualix <sup>®</sup> - Otros ... <sup>®</sup>	400 mg 10 comp	34,21 - 46,93 - 52,3	800	2,28 - 3,49
Levofloxacino	Tavanic <sup>®</sup>	500 mg 10 comp	7,82 - 8,5 - 11,25	250	1,12 - 1,61
Moxifloxacino	Actira <sup>®</sup> , Proflox <sup>®</sup> , Octegra <sup>®</sup>	400 mg 5 y 7 comp	43,85	400	2,19
			24,65 y 34,50		4,93

Fuente: Nomenclátor Digitalis. SESCAM. Septiembre 2003. \* Coste DDD (€) de la especialidad farmacéutica más cara y más barata

### BIBLIOGRAFÍA

1. Azparren Andía A. Fluoroquinolonas. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. 1997;5(5): 25-32.

2. Pallarés Querol M, Pallarés Sanz y Cols. Levofloxacino. Una fluoroquinolona de tercera generación. Atención Farmacéutica 1999; 1(1):45-56.

3. Carmona García PM, Romá Sánchez E y Cols. Moxifloxacino y su lugar en la terapéutica de infecciones respiratorias. *Atención Farmacéutica* 2001;3(3):183-193.
4. Bello S, et al. Neumococo y resistencia a quinolonas. *Arch Bronconeumal* 2003;39(3):97-100.
5. Lasso de la Vega Girona MC, Arroyo Domingo E y cols. Fluoroquinolonas de nueva generación. Evaluación y estudio de costes. *Atención Farmacéutica* 1999; 1(6): 562-8.
6. Alós JI. Quinolonas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21 (5):261-8.
7. Ficha Técnica Ciprofloxacino-Baycip® 250 mg comp. Laboratorio Química Farmacéutica Bayer, S.A. 2002.
8. Ficha Técnica Ofloxacino-Surnox® 200 mg comp. Laboratorio Roussel Ibérica, S.A. 2002.
9. Ficha Técnica Norfloxacino-Norflok® 400 mg comp. Laboratorio Inkeysa, S.A. 1996.
10. Ficha Técnica Levofloxacino-Tavanic® 250 mg comp. Laboratorio Aventis Pharma, S.A. 2001.
11. Ficha Técnica Moxifloxacino-Actira® 400 mg comp. Laboratorio Química Farmacéutica Bayer, S.A. 2002.
12. Cadime. Nuevas Fluoroquinolonas. *Boletín Terapéutico Andaluz* 1999; 15(2).
13. Pigrau C, Horcajada JC, Cartón JA, Pujol M. Infección de la vía urinaria inferior y superior. Prostatitis. Infección en paciente sondado. En: Mensa J. Infección urinaria. Recomendaciones Sociedad Española Enfermedades Infecciosas. <http://www.Seimc.org/protocolos/clínicos>.
14. Sociedades colaboradoras en el estudio prospectivo expert: Asociación Española de urología,... Decálogo para el uso racional de antibióticos en el tratamiento de las infecciones de vías urinarias bajas en España (estimaciones al año 2010). [http://www.sefh.es/normas/recomendaciones\\_itu.htm](http://www.sefh.es/normas/recomendaciones_itu.htm).
15. Gilbert MD, Moellering MD, Sande MD. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 31 edition. USA.2002.
16. Dirección Territorial de Castilla La Mancha-INSALUD.-Guía de uso de antimicrobianos en Atención Primaria. 1999.
17. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. *Guía Terapéutica en Atención Primaria basada en la evidencia*. Barcelona 2003.
18. UCSF, Mount Zion Pharmacy and Therapeutics Committees. Recommended initial antimicrobial therapy in adult outpatients. June 1999
19. Llobera Cánaves J, Campoamor Landín F y col. Uso de antibióticos en Atención Primaria: tratamiento de la infección urinaria. *Atención Primaria* 1996; 17 (5): 309-16.
20. Micromedex Healthcare Series: Drugdex drug evaluations: Norfloxacino.
21. Gurguí M, Moreno A, Sitges-Serra A, Blames M. Gastroenteritis. En: Garau X. Peritonitis y otras infecciones intraabdominales. Recomendaciones Sociedad Española Enfermedades Infecciosas. <http://www.Seimc.org/protocolos/clínicos>.
22. Cadime. Portadores de Salmonella: tratamiento antibiótico. *Boletín Terapéutico Andaluz* 1997;13 (2).
23. Ariza J, Gomis M, Barberás J, Sánchez C, Barros C. Osteomielitis. Infección de la piel y partes blandas. En: Guerrero A. Infecciones Osteoarticulares y de partes blandas. Recomendaciones Sociedad Española Enfermedades Infecciosas. <http://www.Seimc.org/protocolos/clínicos>.
24. Llor Vilá C. Toxicidad de las nuevas quinolonas. *Medifam* 2000; 10:5:303-309.
25. Falguera M, Gudiol F, Sabriá M, Alvarez-Lerma F, Cordero E. Tratamiento antibiótico en la reagudización de la bronquitis crónica. Neumonía adquirida en la comunidad. En: Pachón J. Infecciones en el tracto respiratorio inferior. Recomendaciones Sociedad Española Enfermedades Infecciosas. <http://www.Seimc.org/protocolos/clínicos>.
26. De Dios del Valle R y col. Uso de levofloxacino en el tratamiento de EPOC en atención primaria. *Atención Primaria* 2001;27(6):412-16.
27. Rodrigo C, Del Castillo F, García Martín F, Moreno Pérez D, Contreras Ruiz J. Sinusitis . En: Arístegui J. Infección de las vías respiratorias superiores. Recomendaciones Sociedad Española Enfermedades Infecciosas. [www.Seimc.org/protocolos/clínicos](http://www.Seimc.org/protocolos/clínicos).
28. Consejería de Sanidad. Control de la enfermedad meningocócica. *Boletín epidemiológico de Cuenca* 1996; 4: 9, 10: 33-40
29. Hellin T, Rodríguez Pichardo A, Ribern E. Uretritis, enfermedad inflamatoria pélvica, úlceras genitales. En: Bonza E. Enfermedades de transmisión sexual. Recomendaciones Sociedad Española Enfermedades Infecciosas. [www.Seimc.org/protocolos/clínicos](http://www.Seimc.org/protocolos/clínicos).
30. Drug Information Service, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, and the College of Pharmacy, The University of Texas at Austin. Fluoroquinolones. Medicaid drug use review criteria for outpatient use, september 2002.
31. Queipo Zaragoza JA, y col. Evolución de la resistencia a fluoroquinolonas en un hospital terciario. *Actas urológicas Españolas* 2000; 24 (5);311-7.
32. Bouza E y col. *Pseudomonas aeruginosa*: a survey of resistance in 136 hospitals in Spain. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999; 43 (4); 981-2.

**Comité de Redacción:** Arroyo Pineda V, González Gero M<sup>a</sup> Y, Lloret Callejo M<sup>a</sup> A, Montero Fernández M<sup>a</sup> I, Muñoz Carreras M<sup>a</sup> I, Muñoz Gavilán A, Perez Rodríguez I, Ventura López P.

**Colaboración:** Comisiones del Uso Racional del Medicamento de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina y Toledo.

**Edita SESCAM:** Gerencias de Atención Primaria de: Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina y Toledo.

**Dirección de Correo:** Purificación Ventura López: Avda 1º de Mayo, 32.13500 Puertollano (Ciudad Real). Teléfono: 926-42.74.04, Fax: 926-44.00.29. e-mail: [pventura@sescam.org](mailto:pventura@sescam.org)

**I.S.S.N.: 1576-2408 - D.L.: GU-141-2000 - NIPO: 352-00-029-6**