

D'INFORMACIÓ FARMACOTERAPÈUTICA*Regió Sanitària***GIRONA****MONOGRAFIA****FLUORQUINOLONES****Introducció**

Les fluorquinolones són agents antibacterians d'ampli espectre, que inhibeixen la síntesi del DNA bacterià per a la seva unió a la topoisomerasa II (DNA-girasa).

La primera quinolona va ser l'àcid nalidíxic¹ que va ser utilitzat a partir de 1962 per a infeccions urinàries. Posteriorment, van aparèixer un gran nombre de noves quinolones (norfloxacin, ciprofloxacina, enoxacina, etc.), que difereixen dels seus anàlegs més antics (àcid nalidíxic, àcid pipemídric) en l'estructura química per la incorporació a l'anell bàsic d'un o més àtoms de fluor; amb això s'aconsegueix millorar la farmacocinètica i el perfil de toxicitat i, sobretot, ampliar l'espectre antimicrobià sobre BGN aerobis i aerobis facultatius.

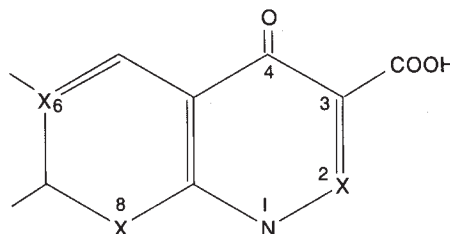
Amb els últims components d'aquesta família, quinolones bi o trifluorades, s'amplia molt més aquest espectre per incloure bacteris grampositius, anaerobis, micobacteris i clamídies^{9,11}.

El gran atractiu que tenen ha determinat un ús més ampli els darrers anys, tant en els hospitals com en l'àmbit extrahospitalari; com a conseqüència d'aquesta utilització més àmplia, moltes vegades incorrecta, s'han incrementat les resistències bacterianes i actualment té un ús limitat¹³.

Estructura química

L'estructura química que presenten és la que es mostra a la figura 1⁶.

Figura.1 Estructura base de les quinolones 4-oxo-1-4-dihidroquinoleïna

**Mecanisme d'acció i resistència**

Les quinolones són agents bactericides que actuen mitjançant la inhibició d'uns enzims anomenats topoisomerases o girases del DNA bacterià⁵ (DNA-girases), que són els responsables de la realització d'incisions al DNA bacterià i de la seva unió posterior. Com a conseqüència s'impedeix la unió dels fragments del DNA posterior als talls i, a la vegada, el superdesenvolupament; tot això condueix immediatament a la lisi de la cèl·lula bacteriana.

Els mecanismes de resistència adquirida detectats fins al moment han estat per alteració cromosòmica, i d'aquests en destaquen les alteracions al punt d'acció, com també les alteracions a la permeabilitat de la membrana que impedeix el pas de l'antiinfecció¹³. No s'han descrit enzims capaços d'activar o degradar les quinolones.

La resistència a quinolones és creuada dins dels diferents membres de la classe, però no en el mateix grau per a totes¹⁰. Pel que fa referència a la selecció de mutants, difereix segons les quinolones, segons la concentració del fàrmac i també segons les espècies bacterianes¹². Els bacteris que desenvolupen resistència amb més rapidesa són: *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, enterococs i neumococs.

Taula 1. Classificació de les quinolones principals¹²

1a generació	2a generació	3a generació
Àcid nalidíxic	Norfloxacin	Difloxacin
Àcid oxolínic	Enoxacin	Amifloxacin
Àcid pipemídic	Pefloxacin	Temafloxacin
Cinoxacin	Ciprofloxacina	Lomefloxacina
Roxacin	Ofloxacin	Esparfloxacina
		Fleroxacin
		Clinafloxacina

Taula 2. Espectre antimicrobià de les fluorquinolones

Totes amb activitat envers:

- Microorganismes gramnegatius: la major part dels enterobacteris, *H. influenzae*, *H. ducrey*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella sp.*, *Aeromonas sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria gonorrhoea*, *Neisseria meningitidis*.
- Microorganismes grampositius: *Staphylococcus aureus* metilicilín sensible (MSSA)

Activitat alta de la ciprofloxacina envers:

Pseudomonas aeruginosa
Mycoplasma pneumoniae

Activitat alta de l'ofloxacin envers:

Chlamydia trachomatis
Mycobacterium leprae

Totes amb activitat baixa o molt baixa envers:

Estreptococs
Anaerobis
La resta de micobacteris
La resta de pseudomones

Totes amb activitat nul·la envers:

Treponema pallidum
Candida albicans

En relació amb els alts nivells de resistència que presenten, aquests s'obtenen per l'associació de dos o tres mecanismes de resistència al mateix bacteri¹³.

Com a conclusió, s'ha de tenir en compte que l'ús indiscriminat pot portar a un increment de les resistències fins al punt de no poder-les utilitzar en un futur. Per aquest motiu es fa necessari preservar-les disminuint-ne l'ús i, sobretot, utilitzant-les correctament.

Classificació

Les quinolones es poden classificar en 3 generacions (vegeu la taula 1).

Primera generació

Correspon a les quinolones antigues. S'utilitzen com a antisèptics urinaris. Es poden administrar per via oral.

Segona generació

Són les fluorquinolones monofluorades, amb la incorporació d'un àtom de fluor a la posició 6 de l'anell carboxílic.

A diferència del primer grup, té una activitat més potent, un espectre antibacterià més gran, una semivida més llarga i a més aconsegueixen nivells sèrics elevats, fet que fa possible el tractament d'infeccions sistèmiques. La ciprofloxacina, l'ofloxacin i la pefloxacin es poden administrar tant per via oral com per via parenteral.

Tercera generació

Són les fluorquinolones bi o trifluorades. Cap d'aquestes està comercialitzada a Espanya. Incorporen dos o tres àtoms de fluor a l'anell carboxílic; si es comparen amb les anteriors, aconsegueixen allargar la semivida plasmàtica i ampliar l'espectre antibacterià.

Activitat antimicrobiana^{7,9,10,18}

L'espectre antimicrobià és molt ampli, tal com es recull a la taula 2. Una de les característiques destacables és l'activitat envers *Pseudomonas aeruginosa*, germen que era difícil de tractar amb la medicació oral abans de l'aparició d'aquests fàrmacs⁷.

En relació amb les característiques farmacocinètiques, les fluorquinolones es caracteritzen per tenir una bona biodisponibilitat oral, fet que en facilita l'ús per via oral.

Les fluorquinolones es difonen àmpliament i adquireixen concentracions altes en els teixits perifèrics i els fluids orgànics (esput, pulmó, pell, ossos, líquid articular, ronyó, pròstata, bilis).

L'eliminació és fonamentalment renal, tant per filtració glomerular com per secreció tubular. Poden ser eliminades per altres mecanismes com ara pel fetge i, fins i tot, tant pels sistemes renal com l'hepàtic. Així doncs, es defineix que per aclariment renal s'elimina principalment l'ofloxacina, per aclariment hepàtic s'elimina la pefloxacina i per ambdós mecanismes la norfloxacina, la ciprofloxacina i l'enoxacina¹². La insuficiència renal allarga la semivida d'eliminació, cosa que fa necessari a vegades reduir la dosi o ampliar l'interval d'administració. Per tant, caldrà ajustar la dosi en el cas d'utilitzar enoxacina, norfloxacina, ciprofloxacina i ofloxacina; en el cas d'insuficiència hepàtica, caldrà ajustar la dosi de pefloxacina². A la taula 3 es resumeixen els paràmetres farmacocinètics més rellevants de les fluorquinolones.

Dosificació i principals indicacions de les quinolones

Una de les principals característiques d'aquest grup és l'ampli espectre antimicrobià, fet que comporta un increment de les possibilitats terapèutiques en el camp de les malalties infeccioses. Les principals indicacions i la seva dosificació es resumeix a la taula 4.

A continuació, es defineixen altres indicacions en les quals les fluorquinolones són considerades antiinfeccioses de primera elecció, així com les indicacions en les quals són utilitzades com a tractaments alternatius¹².

- Osteomielitis per bacils gramnegatius: dosis habitualment elevades (p. ex., ciprofloxacina 750 mg/12 h o ofloxacina 400 mg/12 h p.o.), almenys 6 setmanes.
- Infecció pulmonar per pseudomones a fibrosi quística: ciprofloxacina a dosis habituals. Cicle de 2-3 setmanes.
- Otitis externa maligna: ciprofloxacina a dosis elevades (200-400 mg/12 h i.v. o 500-750 mg/12 h p.o.). El tractament es pot iniciar per via intravenosa per passar després d'uns dies a via oral en règim ambulatori²⁰. La durada del tractament ha de canviar segons l'evolució clínica de la infecció.
- Infeccions de la pell i teixits tous per pseudomones.
- Infeccions gastrointestinals:
 - Portadors crònics de *Salmonella typhi*.
 - Diarrea del viatger (1-3 dies).

Indicacions en les quals són utilitzades com a tractaments alternatius

- Infeccions biliars per bacils gramnegatius.
- Portadors orofaríngics de meningococ.
- Febre tifoide.
- Associacions amb rifampicina a pròtesis ortopèdiques infectades. Tractaments prolongats de diversos mesos.
- Associacions amb altres tuberculostàtics, en tuberculosi multiresistent i altres micobacteris.
- Gonocòccia a dosi única: ciprofloxacina, 500 mg; ofloxacina, 400 mg; pefloxacina, 800 mg.
- Xancroide: ciprofloxacina, 500 mg/12 h, durant 3 dies.
- Uretitis no gonocòccica: ofloxacina, 7 dies, (és preferible la doxiciclina o una sola dosi d'azitromicina).
- Infecció ocular per pseudomones (queratitis, endoftalmitis, conjuntivitis).
- Profilaxi d'infeccions bacterianes a immunodeprimits.
- Associacions amb altres antibiòtics com a tractament empíric a immunodeprimits.

Taula 3. Dades farmacocinètiques de les quinolones principals ^{2,18,19}

	Fracció d'absorció (%)	T 1/2 (h)	Unió a proteïnes (%)	Vd (l/kg)	Excreció renal (%)
Enoxacina	60	4-6	35-40	1,4-1,7	65-72
Norfloxacina	40	3-5	10-15	1,7-2	30-50
Ciprofloxacina	75-85	3-5	20-40	2-3	40-60
Ofloxacina	85-95	5-7	15-32	1,3-1,8	70-90
Pefloxacina	98	8-9	25-30	1,2-1,6	9-16

T_{1/2}: semivida plasmàtica Vd: Volum de distribució

Per al tractament d'infeccions oculars i otològiques hi ha comercialitzades formes d'administració tòpica. S'ha de tenir en compte que són utilitzades per a aquestes indicacions de forma alternativa, no com a primera elecció.

A la taula 5 es fa el resum de les fluorquinolones que són utilitzades per a ús tòpic, del nom comercial registrat i de les indicacions aprovades pel Ministeri de Sanitat i Consum⁷.

Efectes adversos i interaccions

Les fluorquinolones són generalment tolerades correctament. La incidència general dels *efectes adversos* és baixa (8-10%)⁸, la gran majoria de caràcter lleu.

D'aquests destaquen:

- Gastrointestinals (nàusees, vòmits, dolor abdominal, diarrea).
- Del SNC (cefalea, vertigen, insomni, canvis d'humor).
- Dèrmics (eritema, pruíja, fotosensibilització, etc.).
- Alteracions de laboratori d'incidència molt baixa (1-3%)¹⁸: leucopè-

Taula 4. Indicacions principals de fluoroquinolones

Indicacions principals	Fluoroquinolona	Dosis/administració	Duració (dies/setmanes)
Cistitis aguda *	Norfloxacin	400 mg/12 h p.o.	7 dies
Pielonefritis aguda	Norfloxacin	400 mg/12 h p.o.	10-14 dies
	Ciprofloxacina	250-500 mg/12 h p.o.	10-14 dies
Pielonefritis crònica	Norfloxacin	400 mg/12 h p.o.	2-3 setmanes
	Ciprofloxacina	500 mg/12 h p.o.	2-3 setmanes
Prostatitis aguda	Norfloxacin	400 mg/12 h p.o.	30 dies
	Ciprofloxacina	500 mg/12 h p.o.	30 dies
Prostatitis crònica	Norfloxacin	400 mg/12 h p.o.	4-6 setmanes
	Ciprofloxacina	500 mg/12 h p.o.	4-6 setmanes

* A pacients > 65 anys, homes, diabètics i/o a infeccions de repetició.

nia o eosinofília, elevació de transaminases; elevació de la creatinina sèrica o proteinúria.

Interaccions

S'han descrit nombroses interaccions entre la quinolona i altres fàrmacs (taula 6) o substàncies, principalment la cafeïna i la teofil·lina, que en retarden l'eliminació i, com a conseqüència, incrementen fins a dues vegades els seus nivells sèrics i n'afavoreixen els efectes secundaris¹⁵.

L'increment dels nivells plasmàtics d'aquests fàrmacs pot explicar-se per una inhibició de tipus competitiu produïda per la formació d'un metabòlit, 4-oxoquinolona, sobre el sistema citocrom P-450 al fetge.

Si s'administren conjuntament antiàcids que contenen Al o Mg en retarden l'absorció.

Contraindicacions i precaucions

Està contraindicat en els nens en edat de creixement, les embarassades i durant la lactància materna, perquè les quinolones es fixen als cartílags de creixement; en els malalts amb lesions del sistema nerviós central (epilèpsia, convulsions, insuficiència vascular cerebral) i en els al·lèrgics a quinolones³.

És convenient que s'ajustin les dosis als malalts amb insuficiència renal greu i insuficiència hepàtica.

Conclusions

Les fluoroquinolones són fàrmacs que estan demostrant seguretat i eficàcia en el tractament de determinades

Taula 5. Fluoroquinolones d'ús oftàlmic i òtic utilitzades com alternatives a altres tractaments.

Fluoroquinolona	Nom comercial	Indicacions	Forma d'administració
Ciprofloxacina	Oftalcilox® 0,3% col·liri	Úlceres cornials Blefaritis Conjuntivitis Queratitis bacteriana	Tòpica oftàlmica
	Cetralax Òtico® 0,3% gotes	Otitis externa	Tòpica òtica
Norfloxacin	Chibroxin® 0,3% col·liri	Blefaritis Conjuntivitis Queratitis bacteriana	Tòpica oftàlmica

malalties infeccioses.

A pesar d'aquest fet i de la comoditat que representa la utilització oral, caldria evitar que se n'extengui la prescripció en cas de qualsevol tipus de malaltia infecciosa, especialment en aquelles que puguin ser controlades amb altres agents antimicrobians d'eficàcia comprovada. S'ha de tenir en compte també la facilitat que alguns bacteris tenen per desenvolupar de manera ràpida mecanismes de resistència.

Les fluorquinolones modernes poden ésser necessàries per a determinats pacients i, per tant, cal evitar que el seu ús irracional pugui afectar-ne negativament l'activitat.

Susana Sánchez

Servei de Farmàcia

Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta

Bibliografia

- 1 Leshner GY, Forelish ED, Gruet MD, Bailey JH, Brundage RP. 1,8-Naphthyridine derivatives: a new class of chemotherapeutic agents. *J Med Pharm Chem* 1962; 5: 1063-8.
- 2 Drugdex® Editorial Staff. Drugdex® Information System. Vol. 90. Denver (Colorado): Micromedex, 1997.
- 3 Reynolds EF. Martindale: The extra pharmacopoeia. 30a ed. Londres: The Pharmaceutical Press, 1996: 132-3.
- 4 Aranza JR, Sádaba JB, Álvarez P. Quinolonas. A: Flórez J. *Farmacología Humana*. 2a ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, SA, 1992: 1055-60.
- 5 Hooper DC. Quinolone Mode of Action. Proceedings of the International Symposium on new Quinolones. Drug supplement 1995; 49 (2): 10-15.

- 6 Mandell GL, Petr Jr WA. Antimicrobial agents: Quinolones. A: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman A. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9a ed. Nova York: Mc Graw-Hill, 1996: 1065-1068.
- 7 C atologo de Especialidades Farmac uticas 1996. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmac uticos, 1997: 1532-1538.
- 8 Drobnic I. Tratamiento antimicrobiano. Barcelona: Doyma, 1993: 155-67.
- 9 Sanford MD, Gilbert D, Sande MD. The Sanford: guide to antimicrobial therapy. 26 ed. Virginia; Dallas, 1996.
- 10 Mensa J, Gatell JM, Jim enez de Anta MT, Prats G i col.l. Gu a de terap utica antimicrobiana. 6a ed. Barcelona: Salvat, Masson, 1996: 58-65.
- 11 Jacobs MR. Activity of Quinolones against Mycobacteria. Proceedings of the International Symposium on new Quinolones. Drug supplement 1995; 49 (2): 67-75.
- 12 Garc a- Arenzana JM, Gom ariz M, Part C, P rez- Trallero E. Nuevas Quinolonas. Informaci n Terap utica Sistema Nacional Salud 1995; 19: 1-8.
- 13 Alarc n T, L pez-Brea M. Mecanismo de Acci n y Resistencia a Fluorquinolonas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996; 14: 111-117.
- 14 Piddoc LJV. Mechanisms of Resistance to Fluorquinolones: State-of-the-Art 1992-1994. Proceedings of the International Symposium on new Quinolones. Drug supplement 1995; 49 (2): 29-35.
- 15 Lomaestro Ben M, Bailie GR. Absorption Interactions with fluorquinolones. *Drug Safety* 1995; 12 (5): 314-33.
- 16 Ball P, Tilston G. Tolerability of Fluorquinolone Antibiotics. *Drug Safety* 1995; 13 (6): 343-58.
- 17 Borchering SM, Stevens R, Nicholas RA, Corley CR, Self T. Quinolones: a practical Review of Clinical Uses, Dosing Considerations, and Drug Interactions. *The Journal of Family Practice*. 1996: 42 (1): 69-78.
- 18 Hendershot EF. Fluorquinolones. *Infectious disease clinics of north Am rica* 1995; 9 (3): 715-729.
- 19 C nos M, Giner S, Ubeda P, Orero A, Rodilla F. Presente y futuro de las fluoroquinolonas. *Farmacia Cl nica* 1997. 14(6): 372-388.
- 20 Croveto de la Torre M.A, Fiz L, Grande D. Estado de los criterios diagn sticos y de la terap utica de la otitis externa maligna. *Acta Otorrinolaring. Esp.*, 1996; 48 (3): 175-180.

Taula 6. Principals interaccions entre quinolones i altres f armacs

F�armac	Efecte	Observacions
Anti�cids no sistèmics (Al, Mg)	Disminueix la biodisponibilitat de les quinolones, per la formació de complexos no absorbibles	Hauran de prendre's dues hores després dels antiàcids
Sals de bismut	Disminueix la biodisponibilitat de les quinolones	
Sucralfat (conté ions Al)	Disminueix la biodisponibilitat de les quinolones	Es va observar amb ciprofloxacina i norfloxacina
Ferro i vitamines	Disminueix la biodisponibilitat de les quinolones	
Antihistamínics H2 (cimetidida, ranitidina)	Alteració de la biodisponibilitat de les quinolones	Pefloxacina
Bases x�ntiques (cafeïna)	Augmenta la concentració de la cafeïna	Es va observar amb ciprofloxacina, enoxacina i norfloxacina
Teofil�lina	Augmenta la concentració sèrica de la teofil�lina	Es va observar amb ciprofloxacina, enoxacina i pefloxacina
Probenecid	Augmenta la concentració sèrica de les quinolones	
Anticoagulants orals (warfarina)	Augmenta la concentració sèrica de la warfarina	Només passa amb concentracions altes de quinolones

S'ha analitzat el consum de quinolones a la Regió Sanitària Girona en el període de gener a setembre de 1997. La unitat d'anàlisi emprada per a l'estudi ha estat el consum en DHD (dosi diària definida [DDD]/1.000 habitants/dia). Les dades poblacionals són del Padró de 1996.

El consum de quinolones durant el període d'estudi ha estat de 2, 516 DHD, que representa el 16% del consum total d'antibiòtics (DHD= 15,706).

Quant a la participació de les diferents generacions de quinolones, les de segona generació representen el 89,9% mentre que les de primera generació tan sols són el 10,1%. Si bé resulta comprensible que les quinolones de segona generació superin en consum les de primera, les diferències entre els dos tipus són

excessives, amb un consum massa decantat cap a les de segona.

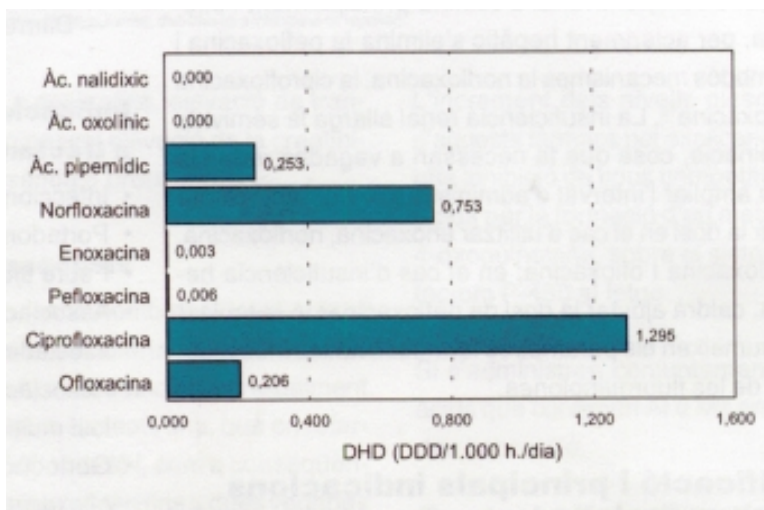
De l'anàlisi del consum de quinolones segons els principals principis actius (figura 1) cal destacar el consum de ciprofloxacina (DHD= 1,295), que representa el 51,1% del total del con-

sum de quinolones i el 8,2% del total d'antibiòtics. El norfloxacina (DHD= 0,753) representa el 29,9% del total de quinolones i l'àcid pipemídic (DHD= 0,253), el 10,1% .

Miquel Torralba

Farmacèutic. Regió Sanitària Girona

Figura 1. Quinolones: consum en DHD dels diferents principis actius



NOTÍCIES BREUS

El proper dia 27 de març de 1998 tindrà lloc, a la sala d'actes de l'Hospital Prínceps d'Espanya de l'Hospitalet de Llobregat, la IX Jornada sobre Utilització de Medicaments a l'Atenció Primària: "Assaigs clínics. Experiències sobre millora del compliment", organitzada per la Regió Sanitària Costa de Ponent i la Subdivisió d'Atenció Primària

Costa de Ponent-Tarragona-Tortosa de l'Institut Català de la Salut. El termini màxim de presentació de comunicacions és el dia 20 de febrer de 1998. Per a més informació podeu adreçar-vos a Formació de la Regió Sanitària Costa de Ponent, telèfon: (93) 338 51 53, fax: (93) 338 25 96 o l'adreça electrònica: mfernand@rpsc.scs.es

Edició

Regió Sanitària Girona

Direcció

Josep M. Padrosa i Macias

Consell de Redacció

Carme Adalid i Villar
Maria Teresa Butiñà i Agustí
Fina Camós i Ramió
Carme de Castro i Vila
Jordi Coderch i de Lassaletta
Maria Teresa Faixedas i Brunsoms
Juan Antonio García Vicente
Maria Montserrat Gorgot i Izquierdo
Núria Prat i Gil
Miquel Torralba i Guirao

Coordinació

Maria Teresa Faixedas i Brunsoms

Assessorament lingüístic i compaginació

Xavier Burjons i Alés

Impressió

Indústries Gràfiques Costa, SL

© Generalitat de Catalunya

Departament de Sanitat i Seguretat Social
Servei Català de la Salut

Títol abreviat

Butll. inf. farmacoter. Reg. Sanit. Girona

Tiratge: 1.200 exemplars

Dipòsit legal: GI-322/95

ISSN 1135-1160

El Butlletí d'Informació Farmacoterapèutica de la Regió Sanitària Girona s'adreça als professionals de la Regió per tal d'informar-los i promoure la utilització racional dels medicaments.

El Butlletí publicarà treballs sobre temes d'utilització de medicaments. Els articles han de tenir una extensió màxima de quatre fulls DIN A4, mecanografiats a doble espai, de 35 línies; s'admeten fins a tres figures o taules.

El Butlletí es reserva el dret de no acceptar els originals que no es considerin apropiats, i de proposar-hi modificacions quan es cregui necessari.

El Consell de Redacció no participa necessàriament de les opinions manifestades en els articles publicats, la responsabilitat dels quals correspon exclusivament als seus autors.

Per a més informació, podeu adreçar-vos al Consell de Redacció del Butlletí:

Regió Sanitària Girona
Carrer d'Albereda, 3 i 5, àtic
17004 Girona
Tel.: (972) 20 00 44
Fax: (972) 20 38 66

