

QUINOLONAS. CARBAPENEMS

Hoyos Serrano Maddelaine¹

RESUMEN

Las quinolonas y los carbapenems, son antibióticos bactericidas de amplio espectro, que han tenido un extenso desarrollo, debido a las cualidades farmacológicas de sus predecesores: el ácido nalidíxico y la tienamicina y a las necesidades terapéuticas de infecciones muy resistentes a antibióticos habituales.

Las *quinolonas* inhiben las enzimas (DNA-girasa y topoisomerasa IV) encargadas del recorte del DNA bacteriano para su posterior transcripción y replicación, impidiéndola síntesis de proteínas necesarias en la reparación, crecimiento y reproducción por consiguiente, produciendo muerte bacteriana. Por otro lado, los *carbapenems* a semejanza de otros antibióticos β -lactámicos, se unen a proteínas ligadoras de penicilina dificultando la síntesis de la pared celular y produciendo lisis bacteriana.

El surgimiento y extensión de resistencia a las quinolonas las ha limitado en su uso en algunos casos, no obstante todavía se las puede utilizar en muchos procesos infecciosos cuyos agentes etiológicos son sensibles. Por otra parte la resistencia a los carbapenems es muy baja a comparación de las quinolonas, ya que su espectro antibacteriano es el más amplio disponible, de modo que pueden ser utilizados en infecciones en cualquier parte del organismo que hayan presentado dificultades a antimicrobianos habituales, convirtiéndose en los quimioterapéuticos de última elección.

PALABRAS CLAVE

Fluoroquinolonas. Carbapenems. Imipenem. Antibióticos de amplio espectro.

INTRODUCCION

El desarrollo del ácido nalidíxico y la tienamicina, han ampliado los horizontes de la quimioterapéutica, puesto que han permitido generar dos grandes familias de antibióticos: las quinolonas y los carbapenems, antibióticos de amplio espectro que se utilizan para tratar una diversidad de infecciones.

Las quinolonas se hallan disponibles desde hace cuatro décadas y debido a sus cualidades bactericidas, se las ha utilizado expansivamente, de manera que se han desarrollado resistencias que las limita en su querencia. Por otro lado la era de los carbapenems se halla en boga, ya que éstos son los antibióticos con el mayor espectro disponible, y en apenas 25 años se ha logrado mejorar las características de su primer miembro, el *imipenem*, con el desarrollo del *ertapenem* y *doripenem*, antimicrobianos con mayor vida media y menor metabolismo, lo que les otorga seguridad al momento de su administración.

QUINOLONAS

Las quinolonas integran una familia de antibióticos bactericidas de amplio espectro, que combaten contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas.¹

ESTRUCTURA QUIMICA, CLASIFICACION Y ESPECTRO ANTIBACTERIANO

En 1962, los laboratorios de Sterling-Winthrop desarrollaron el primer

¹ Univ. Tercer Año Facultad de Odontología UMSA

compuesto de las quinolonas, el ácido nalidíxico, obtenido a partir de la cloroquina.² En 1973 apareció la primera quinolona con un átomo de flúor: la flumequinolona, pero es en 1978 cuando se inicia la era de las quinolonas fluoradas con la síntesis del norfloxacin y otros numerosos compuestos.³ (cuadro N° 1)

La estructura química está basada en el anillo 4-oxo-1,4-dihidroquinoleína, del que derivan 4 grupos (naftiridina, cinolina, quinoleína y piridopirimidina) que se forman según las distintas sustituciones de nitrógeno en los diferentes átomos: 1 y 8 para la naftiridina, 1 y 2 para las cinolinas, 1 para la quinoleína y 1,6 y 8 para la piridopirimidina. Cabe recalcar que la incorporación de un átomo de flúor en posición 6 y el grupo piperazínico heterocíclico en el 7, aumentan la actividad antibacteriana.³

Atendiendo a su estructura química, las quinolonas se las pueden clasificar en diversos grupos, pero también se las

puede clasificar en generaciones, a continuación se detalla ambas clasificaciones integradas.³(cuadro N°1)

FARMACODINAMIA Y FARMACOCINETICA

Esencialmente, se acepta que las quinolonas y fluoroquinolonas penetran a la bacteria a través del canal acuoso de las porinas, una vez dentro, en bacterias Gram-negativas (como la *E. coli*) inhiben la acción de la DNA-girasa, enzima encargada del recorte de la molécula del DNA para su posterior transcripción y replicación; de manera similar, en bacterias Gram-positivas (como *S. aureus*) las quinolonas bloquean la operación de la topoisomerasa IV, sustancia que separa las moléculas de DNA hijas entrelazadas, producto de replicación del DNA.^{1,2,4} La consecuencia del bloqueo de la actividad de éstas enzimas en la célula bacteriana, da lugar a la inhibición de la traducción para la síntesis de proteínas necesarias en la reparación, crecimiento y reproducción bacteriana,

Cuadro N° 1: Clasificación de las quinolonas y espectro antibacteriano según estructura química y generaciones.

1ª GENERACIÓN		FLUOROQUINOLONAS (derivados de la quinoleína)		
		2ª GENERACIÓN	3ª GENERACIÓN	4ª GENERACIÓN
Derivados de la naftiridina		Monofluoradas: amifloxacino, ciprofloxacino, irifloxacino, levofloxacino, norfloxacin, ofloxacino, pefloxacino.	Monofluoradas: gatifloxacino, grepafloxacino.	Monofluoradas: clinafloxacino, moxifloxacino.
No fluoradas: ácido nalidíxico	Fluoradas: enoxacin, tosufloxacino			
Derivados de la cinolina: cinoxacin.				
Derivados de la piridopirimidina: ácido pipemídico, ácido piromídico.		Bifluoradas: difloxacino, lomefloxacino.	Bifluoradas: Espartfloxacino.	
Derivados de la quinoleína		Trifluoradas: fleroxacin, temafloxacino.	Trifluoradas: tosufloxacino	
No fluoradas: ácido oxolinico, acrosoxacino, miloxacin, tioxacino.	Monofluoradas: flumequina.			
ESPECTRO ANTIBACTERIANO				
Gram-negativas: <i>E. coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Shiguelia</i> , etc.		Gram-negativas: <i>Pseudomona spp</i> y Gram-positivos: <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>S. maltophilia</i> , <i>C. trachomatis</i> y <i>Mycobacterium spp</i> .	Gram-negativos, Gram-positivos (<i>Streptococcus pyogenes</i> y neumococos penicilina sensible y penicilina resistente), anaerobios y patógenos atípicos	Anaerobios: <i>Clostridium</i> y Gram positivos: <i>S. Pneumoniae</i> penicilina resistente y <i>S. aureus</i> .

Fuente: Patiño Mendoza Nicandro. Farmacología Médica. 2008: 593 (adaptado)

de este modo la inhabilitación prolongada de ambas enzimas conduce a la muerte de la célula bacteriana.¹

Las quinolonas de primera generación y las fluoroquinolonas presentan una buena absorción tras su administración oral, las últimas, alcanzan su tiempo máximo al cabo de 1-3 horas.^{2,3,5} (cuadro N° 2) Estos fármacos se concentran en muchos tejidos, especialmente en riñón, próstata y pulmón, no así en SNC, a excepción del pefloxacino y oxofloxacino, que alcanzan en el LCR concentraciones del 40% y 90% respectivamente de sus cifras séricas.⁶

La mayoría de las quinolonas atraviesan la placenta y se concentran en el líquido amniótico, se eliminan por vía renal (ácido pipemídico, ofloxacina, levofloxacina), otras por vía fecal (moxifloxacina) y otras por ambas vías (norfloxacina, ciprofloxacina). (cuadro N° 2) La ciprofloxacina, oxofloxacina y pefloxacina han sido detectadas en la leche materna, luego de un uso rutinario del medicamento, por lo que deben evitarse en la lactancia, debido a que puede producir defectos en el desarrollo óseo y articular del recién nacido.^{1,3,6}

RESISTENCIA BACTERIANA

La resistenciabacteriana es cruzada

entre quinolonas de primera generación y entre fluoroquinolonas, pero habitualmente no existe resistencia cruzada entre ambos grupos, ni con otros antibióticos.^{2,3}

La resistencia a las quinolonas puede surgir durante el tratamiento, especialmente en infecciones por *Pseudomonas* y *Serratia*, debido a mutaciones de los genes cromosómicos bacterianos que codifican para la DNA-girasa o topoisomerasa IV, lo cual impide la unión de la quinolona a estas enzimas.^{1,4} En bacterias Gram-negativas se han descrito resistencias de bajo nivel por alteraciones en las porinas que hay en la membrana externa.^{1,7} En plásmidos sólo se ha confirmado resistencia transferible en un número pequeño de cepas de *Klebsiella pneumoniae*, éste plásmido, lleva un gen que codifica un proteína denominada *Qnr* que de manera desconocida protege la DNA-girasa de la acción de las quinolonas.⁷ Es importante destacar, que existe resistencia de los neumococos a estos antibióticos y que se adquiere de forma escalonada, produciéndose inicialmente una mutación en genes *parC* o *gyrA* que expresan sus enzimas diana topoisomerasa IV y DNA-girasa haciéndolos menos sensibles. Sin embargo, para que se produzca una resistencia completa, es necesaria una

Cuadro N° 2: Propiedades farmacocinéticas de las fluoroquinolonas más habituales.

Fármaco	Vida media (h)	Biodisponibilidad oral (%)	Concentración sérica (µ/ml)	Dosis oral (mg)	Vía primaria de excreción
Ciprofloxacina	3 a 5	70	2.4	500	Renal
Gatifloxacina	8	98	3.4	400	Renal
Gemifloxacina	8	70	1.6	320	Renal y no renal
Levofloxacina	5 a 7	95	5.7	500	Renal
Lomefloxacina	8	95	2.8	400	Renal
Moxifloxacina	a 10	>85	3.1	400	No renal
Norfloxacina	3.5 a 5	80	1.5	400	Renal
Ofloxacina	5 a 7	95	2.9	400	Renal

Fuente: Bertram G. Katzung. Farmacología Básica y Clínica. 2007

segunda mutación en el otro gen diana.⁸

INDICACIONES TERAPEUTICAS, REACCIONES ADVERSAS E INTERACCIONES

Según Rodríguez Consuelo⁹ las quinolonas y fluoroquinolonas pueden estar indicadas en infecciones urinarias de leves a moderadas, gonorrea no complicada, infecciones intestinales, infecciones óseas, sinusitis leve, bronquitis crónica, neumonía de la comunidad, cistitis y sinusitis aguda. La duración de la terapia depende del tipo y la gravedad de la infección y por lo menos debe continuarse por dos días después de desaparecido los síntomas.⁹

Estos antibióticos suelen tolerarse bien, pero en ocasiones pueden generar los siguientes efectos adversos sobre: a) SNC: psicosis aguda, agitación, alucinaciones, mareos, cefalea, nerviosismo, somnolencia e insomnio; b) Sistema digestivo: náusea leve, vómito o molestias abdominales, (todas o alguna combinación) colitis pseudomembranosa de moderada a fatal, se ha reportado con casi todos los antibacterianos, inclusive con las fluoroquinolonas; c) Cartílago de conjunción: las fluoroquinolonas puede producir daño al cartílago de crecimiento y artropatía, por ello está contraindicado en pacientes menores de 18 años y en mujeres embarazadas.^{5,6,7,9}

La administración de quinolonas junto a otros compuestos pueden inducir a interacciones poco deseables, de las cuales podemos mencionar algunas.^{2,3,5,6,9}

- Los ácidos: nalidíxico, oxolínico, pipemídico y piromídico, administrados junto a compuestos alcalinos incrementan las concentraciones séricas y urinarias de las quinolonas.

- El ácido nalidíxico junto a warfarina, producen mayor efecto anticoagulante y peligro de hemorragias.
- Todas las quinolonas de segunda generación, con excepción del ofloxacino, inhiben el metabolismo de la teofilina, aumentando su concentración en plasma sanguíneo.
- Todas las quinolonas administradas vía oral junto a metoclopramida aumentan la motilidad intestinal y disminuyen el tiempo de vaciado del estómago, por otro lado si se administran con probenecid reducen la excreción de las mismas y extienden su semivida; y si se indican junto a hidróxido de aluminio o magnesio, estos reducen la absorción de quinolonas.

CARBAPENEMS

Considerados como los antibióticos de mayor espectro antibacteriano, los carbapenems se desarrollaron inicialmente para tratar microorganismos Gram-negativos productores de β -lactamasas y resistentes a penicilinas.^{2,4,6,10}

ESTRUCTURA QUIMICA, CLASIFICACION Y ESPECTRO ANTIBACTERIANO

La obtención de la tienamicina, sustancia producida por *Streptomyces cattleya*, ha abierto la puertas para el desarrollo de los carbapenems. Inicialmente, debido a su inestabilidad química, se produjo un derivado estable el N-formimidoiltienamicida o imipinem, que administrado junto a la cilastatina fue el primer carbapenem disponible.^{4,11}

El anillo carbapenem es un azobicyclo formado por la condensación de un anillo β -lactámico y otro pirrolidínico de 5 miembros e insaturado. Posee en posición 1 un átomo de carbono (*carba*) y un enlace no saturado entre 2 y 3 (*em*). Todos tienen en posición 6 un grupo hidroxietilo en configuración *trans* que protege al anillo β -lactámico de muchas serino- β -lactamasas y en posición 3 un radical carboxilo, importante para que el anillo pirrolidínico active al β -lactámico.¹¹

Los distintos carbapenems son fruto de sustituciones en 1 y 2, de manera que se han creado principalmente y se hallan disponibles, cuatro miembros de este grupo antibiótico.¹¹

- Imipenem aprobado por la E.M.E.A., (European Medicines Agency, Agencia Europea del Medicamento) en 1985.
- Meropenem E.M.E.A. 1994.
- Ertapenem E.M.E.A. 2001.
- Doripenem, certificado en julio de 2008 por la E.M.E.A.

Los carbapenems son estables frente a la mayor parte de las β -lactamasas y activos frente a estreptococos, estafilococos, enterobacterias, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Shigella*, *P. auruginosa*, *Haemophilus*, *Neisseria* y bacterias anaerobias.^{1,10} Por otro lado, se ha propuesto una clasificación de carbapenems por espectro en tres grupos: a) Primer grupo: ertapenem, sin actividad frente a bacilos gramnegativos no fermentadores (BGNNF); b) Segundo grupo: imipenem, meropenem y doripenem, con actividad frente a BGNNF; b) Tercer grupo: carbapenems, aún no comercializados, con actividad frente a estafilococos resistentes a meticilina.¹¹

FARMACODINAMIA Y FARMACOCINETICA

Los carbapenems son antibióticos bactericidas que actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular durante la transpeptidación, uniéndose a la serina residual de PBP (*penicillin binding protein*) situadas en la cara externa de la membrana citoplasmática, de modo que la pared celular se debilita y la bacteria muere por lisis. Frente a *Listeria monocytogenes* meropenem y ertapenem se comportan como bacteriostáticos, aunque la actividad intracelular de meropenem es bactericida a las 24 horas, de modo similar en infecciones por *Streptococcus faecalis*, el imipenem como otros antibióticos β -lactámicos, también es bacteriostático.^{1,11}

Este grupo de antibióticos no se absorbe tras su administración oral, de manera que la vías intravenosa e intramuscular son las únicas, en su mayoría, penetran muy bien en la mayor parte de los fluidos y tejidos corporales (líquido peritoneal, bilis, orina, líquido sinovial, tejidos dérmicos, hueso, esputo, etc.) y se eliminan por orina, aunque también pueden eliminarse por hemodiálisis (cuadro N° 3). El imipenem se medica junto a la cilastatina puesto que al alcanzar niveles renales, ésta última impide su inactivación por la dehidropeptidasa-I renal.^{1,4,11}

Cuadro N° 3: *Propiedades farmacocinéticas de los carbapenems disponibles.*

	Imipine m	Meropine m	Ertapine m	Doripene m
Dosis IV (mg)	1	1	1	0,5
C _{máx} (mg/l)	69,9	61,6	164,6	23
T _½ (h)	1,11	0,98	4	1
Vd (l)	14,4	12,5	9,8	16,8
AUC (mg/h/l)	92,5	90,8	577,1	36
Unión a proteínas (%)	20	2	85-95	9
Recuperación urinaria (%)	74	75	80-95	71/15
Estabilidad en solución acuosa.(h)	4	6	6	12

AUC: área bajo la curva; C_{máx}: concentración plasmática máxima; IV: Intravenoso; T_½: hemivida plasmática, Vd: volumen de distribución.

Fuente: Fresnadillo M. María J., et al. Los carbapenems disponibles: propiedades y diferencias. 2010.

RESISTENCIA BACTERIANA

La resistencia a los carbapenems es poco común, es su mayoría los microorganismos que ofrecen esta baja resistencia son la *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. *Klebsiella pneumoniae* y *S. Aureus* resistente a meticilina. En Gram-negativos la resistencia, puede deberse a alteraciones en la permeabilidad, expulsión del antibiótico o inactivación por β -lactamasas, de manera contraria en Gram-positivos la resistencia se debe a modificaciones de las dianas.^{1,4}

Con frecuencia la resistencia es cruzada, pero hay excepciones, como ocurre con cepas de *P. aeruginosa* que son sensibles a imipenem, resistentes a meropenem y doripenem, de *Proteus-Morganella-Providencia* o *P. aeruginosa*, resistentes a imipenem y sensibles a los otros carbapenems o de cepas de *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp, *Serratia marcescens*, *Enterobacter* spp. y *Citrobacter* spp. resistentes a imipenem o meropenem y sensibles a doripenem.¹¹

INDICACIONES TERAPEUTICAS, REACCIONES ADVERSAS E INTERACCIONES

Según Rang H.P. y colaboradores⁶ las principales indicaciones de los carbapenems incluyen infecciones de severas a complicadas causadas por microorganismos susceptibles, como *P. aeruginosa*, resistentes a otros medicamentos convencionales, a su vez están indicados en infecciones mixtas causadas por aerobios y anaerobios.^{6,11}

De manera general los efectos adversos más comunes son: náuseas, convulsiones, vómito, diarrea, mareos, agranulocitosis, leucopenia, prurito, erupciones cutáneas, exantema, etc.^{5,9} La asociación de imipinem a encefalopatías ha sido discutido en los últimos años, pero constatar dicho cuadro todavía requiere de más estudios.¹²

Se debe evitar el uso de simultáneo con los siguientes medicamentos^{5,11}

- Probenecid: inhibe la secreción renal del carbapenem.
- Ciclosporinas: pueden aumentar los efectos sobre SNC de ambos fármacos.
- Ganciclovir: puede producir crisis convulsivas.

BIBLIOGRAFIA

1. Patiño Mendoza N.. Farmacología Médica. México D.F. Médica Panamericana. 2008:592-595; 616-619
2. Velásquez P. L.. Farmacología Básica y Clínica. 17ª ed. Buenos Aires. Médica Panamericana. 2004; 846-857
3. Flórez J., Aramijo J. A., Mediavilla Á.. Farmacología humana. 5ª ed. Madrid. ElsevierMasson. 2008;65:1265-1271.

4. Harman J.I G., Limbird L. E., Editor consultor GoodmanGilman A.. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10ª ed. México D.F.MacGraw Hill. 2003:44:1197-1198; 45:1231-1232.
5. Bertram G. Katzung. Farmacología Básica y Clínica. 10ª ed. México D.F. Manual Moderno. 2007: 764; 792-796.
6. Rang H. P., Dale M.M., Ritter J.M., Moore P.K.Farmacología. 5ª ed. Madrid. Elsevier.200:. 429.
7. Alós J. I..Quinolonas. Formación Médica continuada en atención primaria.2003. [acceso 13 de septiembre de 2012] 21(5). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es/revistas/enf/ermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28/quinolonas-13137066-formacion-medica-continuada-2009>
8. Bello S., Torres A..Neumococo y resistencia a quinolonas. Editoriales, Archivos de Bronconeumología. 2003 marzo.[acceso 17 de septiembre de 2012] 39(3). Disponible en: http://www.archbronconeumol.org/bronco/ctl_servlet?_f=40&ident=13044146
9. Rodríguez P. C., Rodríguez P. A., Hernández S. D.. Farmacología clínica. México D.F. Editorial McGraw Hill Interamericana. 2005; 384-385; 429-431.
10. Page P., Curtis M. J., Sutter C., Walker M. J.A., Horfman B. B. Farmacología integrada Madrid. Editorial Harcourt Brace.1998: 429; 437
11. Fresnadillo M. M. J., García G. M.a I., García S. E., García S. J. E. Los carbapenems disponibles: propiedades y diferencias. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2010. [acceso 17 de septiembre de 2012] 28(Supl.2) Disponible en:<http://www.elsevier.es/sites/default/fileselsevier/pdf/28/28v28nSupl.2a13188595pdf001.pdf>
Finkelsztejn A., Cabral L., Bragatti J.A., Vitali da Silva A., Schumacher A. F. Imipenem-associated encephalopathy. ArqNeuropsiquiatr. 2010[acceso 17 de septiembre de 2012]68(1). Disponible en:<http://www.scielo.br/pdf/anp/v68n1/a30v68n1.pdf>