

---

## SECCION V:

### CAPITULO 33:

#### -QUIMIOTERAPICOS:

##### -SULFONAMIDAS.

##### -NITROFURANOS.

##### -DERIVADOS DE LA NAFTIRIDINA Y QUINOLONAS.

Malgor-Valsecia

---

#### SULFONAMIDAS

Las sulfas fueron las primeras drogas usadas efectivamente para combatir las infecciones. Debe destacarse la importancia médica del descubrimiento de éstos agentes, que juntamente con los antibióticos significaron uno de los más grandes avances terapéuticos de los tiempos modernos. La morbimortalidad por infecciones disminuyó en forma considerable desde que el uso clínico de las sulfas y antibióticos se generalizó.

Debido a la aparición de resistencia bacteriana y al descubrimiento de fármacos más activos y menos tóxicos, las sulfas fueron dejadas de lado por mucho tiempo. Sin embargo actualmente, con la recuperación de la sensibilidad de algunas bacterias y la aparición de la trimetoprima que se puede combinar con las sulfas y actuar sinérgicamente con ellas, las sulfas han reconquistado algunas indicaciones importantes en quimioterapia antimicrobiana. Se han sintetizado muchos compuestos y solo algunos tienen valor terapéutico. Todas tienen el mismo mecanismo de acción, y sus diferencias son generalmente farmacocinéticas.

#### HISTORIA;

En 1908, Gelmo investigando las propiedades tintoriales de ciertos agentes, prepara la **sulfanilamida**. Sus propiedades antimicrobianas no fueron utilizadas sin embargo hasta 25 años después.

En 1932, Domag estudia las propiedades antimicrobianas del **Prontosil**, colorante que

contiene el grupo sulfonamida y en el cuerpo se convierte en sulfanilamida, demostrando que ratones afectados por infecciones estreptocócicas son curados por ésta droga. Domagk recibe el premio Nobel de Medicina en 1938, por sus trabajos sobre el valor quimioterapéutico del Prontosil.

En 1933, Foerster informa sobre el primer uso clínico del derivado sulfamídico Prontosil, en un niño de 10 meses de edad, afectado de una septicemia estafilocócica, obteniendo una dramática curación.

#### QUIMICA:

Las sulfamidas forman un grupo de compuestos relacionados con el ácido paraaminobenzoico.

Los prerequisites mínimos para la actividad antimicrobiana están presentes en la sulfanilamida. El grupo amino libre N (4), es esencial para la actividad antibacteriana, las sulfas que tienen sustituciones en este N deben desdoblarse, liberándolo para poder actuar, así sucede con el Prontosil y con las no absorbibles (ej. Ftalilsulfatiazol). La acetilación de este grupo produce la pérdida de la actividad antimicrobiana. Las sustituciones en el grupo sulfamilo N (1), o grupo amida, producen compuestos con variadas propiedades físicas, químicas, farmacológicas, y antibacterianas.

Las sulfas son polvos blancos, cristalinos, de sabor amargo, más solubles a PH alcalino que en ácido. Las mayorías de las sulfas se

pueden preparar como sales de sodio, que son moderadamente solubles, y se usan para administración IV. Algunas sulfas tienen baja solubilidad (Ftalilsulfatiazol) y pueden permanecer mucho tiempo en el intestino.

#### CLASIFICACION:

##### I-DE ABSORCION Y EXCRECION RAPIDA:

Acción corta: se utilizan principalmente para infecciones urinarias

- Sulfacetamida (Albucid) (colirio)
- Sulfisoxazol (Gantrisin)
- Sulfadiazina (Afonisan)
- Sulfametizol (Urobotic)

**II- DE ACCION INTERMEDIA:** Su absorción y excreción es más lenta que las de acción corta. Su mayor uso es en la asociación trimetoprima.

El sulfametoxazol se asocia con la trimetoprima, por tener ambos una vida media similar. Las tabletas o suspensiones contienen 400 mg. de sulfametoxazol y 80 mg. de trimetoprima (una relación de 5:1). Esta combinación, por su mayor eficacia ha desplazado casi totalmente al resto de las sulfas de uso sistémico.

En la actualidad existen otros compuestos de acción intermedia, que se combinan con la trimetoprima o derivados similares como la tetroxoprima.

- Sulfametoxazol + Trimetoprima (Bactrim)
- Sulfametrol + Trimetoprima (Lidaprim)
- Sulfadiazina + Tetroxoprima (Berco)
- Sulfamoxol + Trimetoprima (Dibactil)

##### III- DE ABSORCION RAPIDA Y EXCRECION

**LENTA:** Acción prolongada, se reservan para usos especiales y en terapéutica general. Son más tóxicas que las anteriores.

- Sulfadimetoxina (Madribon)
- Sulfametoxipiridazina (Lederkin).
- Sulfametoxidiazina (Bayrena)

**IV- NO ABSORBIBLES:** Se utilizan para quimioterapia intestinal.

- Ftalilsulfatiazol (Ef tiazol).
- Succinilsulfatiazol (Pectil)

Ambas sulfas se absorben mal en el tracto gastrointestinal, están conjugadas en N (4), y son por lo tanto inactivas hasta que son hidrolizadas por las bacterias intestinales.

#### V- DE USOS ESPECIALES:

- Mafenida (Sulfamilon) \*
- Sulfadiazina argéntica (Silva dene) \*
- Salicilazo-sulfapiridina (Azulfidine). Se usa para colitis ulcerosa, generalmente.

\* Se absorben por piel, se usan en quemados.

#### MECANISMO DE ACCION

Las sulfas son análogos estructurales del ácido para-aminobenzoico (PABA). La acción de las sulfonamidas es bacteriostática y es reversible en presencia de exceso de PABA, esto es un buen ejemplo de inhibición competitiva.

Las actúan, como dijimos, como antagonistas competitivos del ácido para-aminobenzoico, debido a que se unen a la enzima tetrahidropteroicosintetasa, que es necesaria para la condensación del PABA y pteridina, que lleva a la formación de ácido fólico o pteroilglutámico, el ácido fólico es convertido en tetrahidrofolato, que actúa como coenzima en la transferencia de grupos metilos a las bases púricas y pirimidicas para la síntesis del DNA y RNA.

De este modo, las sulfonamidas impiden la incorporación de PABA a la molécula de ácido fólico, dificultando su biosíntesis, que es esencial para el crecimiento y multiplicación bacteriana. Los microorganismos **sensibles** son aquellos que deben sintetizar su propio ácido fólico, o son impermeables al ácido fólico de los líquidos circundantes. Los microorganismos **resistentes** son aquellos que son permeables al ácido fólico o al igual que las células del hombre requieren ácido fólico preformado para normal desarrollo.

Por su mecanismo de acción, las sulfas son **bacteriostáticas**, y no bactericidas. La presencia de mecanismos inmunológicos normales, es necesaria para completar la acción de las sulfas.

#### ACCION SINERGICA CON TRIMETOPRIMA:

Uno de los agentes más activos que ejerce efecto sinérgico cuando se usa con las sulfonamidas es **trimetoprima**. Es un inhibidor potente y selectivo de la dihidrofolato reductasa microbiana, la enzima que reduce el dihidrofolato a tetrahidrofolato. La administración simultánea de una sulfa y trimetoprima introduce así "bloqueos secuenciales" en la vía metabólica de tetrahidrofolatos. Por todo lo observado tanto in vivo, como in vitro, las sulfas combinadas con trimetoprima ejercen un efecto sinérgico.

### ESPECTRO ANTIBACTERIANO

Las sulfonamidas, inhiben tanto a gérmenes Gram + como Gram -.

También inhiben *Nocardia*, *Chlamydia trachomatis*, algunos protozoarios, y algunas bacterias entéricas. Pero no inhiben *Pseudomonas*, *Serratia*, y otros microorganismos multiresistentes. Son las drogas de elección para infecciones de las vías urinarias, y la nocardiosis. Son también de primera elección contra *Pneumocystis carinii*.

Muchas cepas de meningococo, neumococo, estreptococo, estafilococo y gonococo, son ahora resistentes.

**Microorganismos susceptibles:** *Streptococo piógenos* (grupo A), *Strep. pneumoniae*, *Bacillus anthracis* (algunas cepas), *Corynebacterium diphtheriae*, *Haemophilus influenzae* y *ducreyi*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia pestis*, ***Nocardia***, *Chlamydia trachomatis*, ***Salmonella***, algunas cepas de *Shigella*, y de *Escherichia coli*.

El uso difundido de las sulfas para la gonorrea, provocó la aparición de resistencia, por ello el tratamiento de esta infección se ha reemplazado por completo con las penicilinas y otros agentes. En la actualidad, se ha recuperado en parte la sensibilidad, pero ello no justifica su uso en esta infección. Lo mismo sucede con otras cepas de *Neisseria*, por ej., meningitis.

**Microorganismos no susceptibles:** Las sulfas **no** tienen acción sobre: *Pasteurella tularensis*, *Bordetella pertussis*, *Leptospiras*, *Borrelia*, *Espiroquetas*, amebas y virus.

### RESISTENCIA

Lamentablemente con frecuencia, gérmenes originariamente sensibles a las sulfas, desarrollan resistencia tanto in vivo, como in vitro. Se supone que las bacterias resistentes a las sulfonamidas, se originan por mutación y selección arbitraria por transferencia de la resistencia por plásmidos. Esta resistencia generalmente es persistente e irreversible.

**Mecanismo de resistencia:** La resistencia a las sulfonamidas es consecuencia de una alteración de la constitución enzimática de la célula bacteriana, caracterizada por: 1) Alteración de la enzima que utiliza PABA; 2) Mayor capacidad para inactivar o destruir la droga; 3) Una vía metabólica alternativa para la síntesis de un metabolito esencial o 4) mayor producción del metabolito esencial o de antagonista a la droga. La resistencia bacteriana adquirida a las sulfas es importante, ya que limita la eficacia terapéutica de estos agentes sobre todo en infecciones causadas por gonococos, estafilococos, meningococos, estreptococos y shigella.

**Medidas para evitar la aparición de resistencia:** a) comenzar la terapéutica lo más pronto posible; b) Usar sulfonamidas sólo en cepas sensibles; c) Administrar las dosis adecuadas, ya que las dosis insuficientes producen resistencia, más fácilmente; d) Combinarlas con otros quimioterápicos cuando sea aconsejable.

### FARMACOCINETICA

**Absorción:** Con excepción de las sulfas de acción local en el tracto gastrointestinal, el resto se absorbe rápidamente por vía oral (70-100 %), apareciendo en orina a los 30'. El intestino delgado es el principal sitio de absorción, pero parte de la droga, se absorbe en estómago; la absorción desde otros sitios, como vagina, tracto respiratorio, piel, o mucosa bucal, es insegura, pero puede penetrar al organismo y producir reacciones tóxicas o de sensibilización alérgica.

**Distribución:** En el plasma, se unen a proteínas, el grado de fijación es variable, entre un 20-90 %. Las sulfas se distribuyen en todos los tejidos, entran fácilmente en el líquido pleural, peritoneal, sinovial, LCR, y SNC, pudiendo alcanzar concentraciones de 50-80 % de la concentración plasmática. Pasan fácilmente a través de la placenta y llegan a la circulación fetal, pudiendo producir efectos tóxicos en el feto. (kernicterus).

**Metabolismo:** Se metabolizan en hígado principalmente, por acetilación, y en menor grado por oxidación. La acetilación es una desventaja, pues el producto metabólico resultante, carece de actividad antibacteriana, pero conserva las potencialidades tóxicas. Las formas acetiladas, son menos solubles, y contribuyen a la cristaluria y a las complicaciones renales. Cuando se administran grandes dosis de sulfas, se aconseja la determinación periódica de la concentración plasmática de droga libre (activa), acetilada, (inactiva), o el total de ambas. Por lo general debe alcanzar entre 8 y 12 mg. de droga libre por decilitro de sangre.

**Excreción:** Las sulfonamidas solubles, son excretadas principalmente por filtración glomerular. Los diferentes compuestos muestran distinto grado de reabsorción tubular, y a veces secreción activa. Una parte es acetilada, como vimos, pero queda suficiente droga activa, a nivel renal, como para tratar infecciones urinarias (10-20 veces más que en sangre). Por ello también debe adecuarse la dosis en insuficiencia renal. En tratamientos prolongados, para evitar la cristaluria, y bloqueo de los uréteres, se debe aumentar la ingestión de líquidos y alcalinizar la orina para favorecer la excreción.

Las sales sódicas son usadas para administración IV., debido a su mayor solubilidad. Su farmacocinética es semejante a los compuestos usados por vía oral.

Las sulfonamidas poco solubles (ej. Ftalilsulfatiazol), se administran por vía oral, se absorben parcialmente en el intestino, y se excretan en su mayor parte por las heces, su acción se ejerce principalmente sobre la flora intestinal.

Las sulfonamidas de acción prolongada (ej. Sulfametoxipiridazina), se absorben rápidamente después de ser ingeridas y se distribuyen ampliamente, pero la excreción urinaria, es lenta; esto produce niveles plasmáticos elevados. La lenta excreción urinaria, se debe en parte a la alta unión a proteínas plasmáticas (+ de 85 %), y en parte a la extensa reabsorción tubular de la parte no acetilada. Estos agentes de acción prolongada han caído prácticamente en desuso, por los numerosos casos de intoxicación que han producido.

Las sulfonamidas de acción "intermedia" (ej. sulfametoxazol), poseen la ventaja de tener la misma vida media plasmática que la TMP, lo que permite una buena combinación.

## REACCIONES ADVERSAS

**A) Perturbaciones en tracto urinario:** Puede ocurrir cristaluria nefrotóxica con: 1) Primitivas preparaciones de sulfas, menos solubles. 2) Volúmenes urinarios bajos por deshidratación o enfermedad renal; 3) pH urinario bajo.

**B) Trastornos del sistema hematopoyético:** Puede ocurrir anemia hemolítica aguda, debido a sensibilización o por deficiencia genética eritrocítica de glucosa 6-fosfotodeshidrogenasa. Raramente puede presentarse: Leucopenia, trombocitopenia, o anemia aplásica. Mas común es la eosinofilia que desaparece después de suspender la droga.

**C) Fiebre inducida por drogas:** Es una manifestación alérgica relativamente frecuente, que puede ser confundida con una recidiva del proceso infeccioso. Aparece entre el 7 y 10 días, puede aparecer antes, la fiebre puede estar acompañada de escalofríos, malestar, prurito, y erupción.

**D) Kernicterus:** La administración de sulfas a neonatos, o a embarazadas en el último mes, puede provocar kernicterus en el recién nacido, o en el feto, debido a que estas drogas desplazan a la bilirrubina de su unión a las proteínas plasmáticas. Las sulfas, se unen a las proteínas plasmáticas en los mismos sitios donde lo hace la bilirrubina, en el neonato la bilirrubina libre, puede depositarse en los núcleos grises cerebrales provocando ictericia nuclear o kernicterus, una encefalopatía tóxica.

**E) Síndrome de Stevens- Johnson:** Es otro efecto colateral, menos frecuente caracterizado por fiebre, malestar general y eritema multiforme, con úlceras de las mucosas de la boca y genitales .

## USOS TERAPEUTICOS

- **Infecciones urinarias:** (familia coli). Pielonefritis aguda, cistitis agudas y crónicas; infecciones recurrentes (se concentra en secreciones vaginales y próstata).

- **Infecciones de las vías respiratorias:** En general, se utilizan combinadas con TMP, en otitis media, sinusitis, bronquitis crónica, (H.influenzae y Strep. pneumoniae). La combinación sulfametoxazol + TMP, es de primera elección en las neumonías graves causadas por el protozoario Pneumocystis carinii, en pacientes inmunodeprimidos.

- **Fiebre tifoidea:** Se utiliza la combinación con TMP, en casos de resistencia probada al Cloramfenicol.

- **Nocardiosis:** La combinación de sulfas con TMP, se considera la droga de elección para esta afección. En casos avanzados se ha recomendado la combinación de sulfas con otros antibióticos como; ampicilina, eritromicina, o estreptomocina.

- **Tracoma, conjuntivitis de inclusión, linfogranuloma venéreo:** Se pueden administrar en lugar de tetraciclinas, en casos de contraindicación a las mismas.

- **Toxoplasmosis;** la droga de elección es la Pirimetamina, aunque se tuvo mejor experiencia clínica al combinarla con dosis máximas de Sulfadiazina.

- **Infecciones por meningococos:** Todas las meningitis producidas por meningococos, deben tratarse con grandes dosis de penicilina G, o cloramfenicol en casos de alergia a las primeras. si se demuestra que una epidemia de meningitis, es sensible a las sulfas, puede usarse sulfisoxazol o sulfadiazina, por vía IV. Para la quimioprofilaxis de los contactos, se pueden utilizar estas sulfas o la Rifampicina, ya que la penicilina G y otros antibióticos no son efectivos para este fin.

- **Uso profiláctico:** En prostatitis, vaginitis (S + TMP: se concentran en secreción vaginal); en fiebre reumática, (en alérgicos a penicilina).

La mafenida y la sulfadiazina argéntica, se utilizan en forma tópica, en quemados, para reducir la septicemia, se prefiere la sulfadiazina argéntica, debido a que la mafenida causa intenso dolor al ser aplicada tópicamente. Otros usos tópicos no se recomiendan debido al riesgo de producir sensibilización alérgica.

- **Colitis ulcerosa:** Se utiliza la sulfazalacina (salicilato-sulfapiridina) en colitis ulcerosa,

enteritis, y otras enfermedades inflamatorias intestinales, se utiliza por vía oral; este agente es desdoblado en sulfapiridina y 5-aminosalicílico (responsable del efecto antiinflamatorio, debido a que inhibe ciclooxigenasa y no se producen prostaglandinas que son proinflamatorias a este nivel).

- **Dermatitis herpetiforme:** En general, esta afección responde a la sulfapiridina.

- **Shigellosis:** La combinación sulfametoxazol y TMP, es de primera elección. Un antibiótico alternativo es el cloramfenicol, o la ampicilina en este tipo de infección.

## NITROFURANOS

Los nitrofuranos con actividad antimicrobiana son empleados en clínica desde el año 1944, luego de los estudios realizados por Dodd y Stillman.

**ORIGEN Y QUIMICA:** Los nitrofuranos, son drogas sintéticas derivados del **furano**, núcleo químico fundamental al que el agregado de un grupo nitro en la posición 5 del anillo heterocíclico, le confiere propiedades antibacterianas. Los nitrofuranos utilizados en clínica derivan de acuerdo a las cadenas laterales introducidas en posición 2. La mayor de estas sustancias son desinfectantes tópicos. La nitrofurantoína es el principal antiséptico urinario entre los nitrofuranos.

## CLASIFICACION

\*Nitrofurantoína (Furadantina) prototipo

Furaladona no hay en el país.

Nitrofurasona (Furacín, Neo Pelvicilín, Vagisan) - (tópico, pomadas, gasas furacinadas)

Nifuroxima (Ercefurool, Neo Pelvililín) (óvulos).

Furazolidona (Sirben, Endomicina) (tópico - gastrointestinal)

## ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA

Los nitrofuranos son bacteriostáticos y bactericidas, tanto para bacterias Gram +, como para muchas Gram -. Las bacterias susceptibles son inhibidas por concentraciones de 32 ug/ ml. o menores, que fácilmente acceden en la orina. Entre los microorganismos sensibles Gram +, se encuentra el Estafilococo

aureus, el estreptococo beta hemolítico, el S, faecalis (enterococo), el neumococo y el género clostridium, mientras que los Gram - más susceptibles son el colibacilo, el Haemophilus influenzae, y el género shigella. Aunque ciertas cepas de microorganismos son resistentes (por ej. muchas cepas de Proteus vulgaris y todas las cepas de Pseudomonas aeruginosa), las mutantes resistentes, son raras en las poblaciones susceptibles a la nitrofurantoína.

La resistencia clínica al medicamento aparece lentamente. No se ha comprobado resistencia cruzada entre los nitrofuranos y otros agentes antibacterianos .

**Mecanismo de acción:** No se conoce, aunque se piensa que actúan interfiriendo con la acción de sistemas enzimáticos reguladores de los mecanismos oxidativos y glucolíticos esenciales para el crecimiento bacteriano. Son inhibidores enzimáticos bacterianos. La actividad de los nitrofuranos depende en cierto modo de la magnitud de la población microbiana. Con muy elevadas concentraciones de bacterias, la actividad de la nitrofurantoína disminuye. Dicha actividad es favorecida en cambio cuando el pH es de 5.5 o menor.

La administración de nitrofuranos a animales de experimentación, demuestra que son drogas poco tóxicas, y con las dosis usualmente empleadas no provocan prácticamente modificaciones en los distintos sistemas orgánicos.

#### **ABSORCION, METABOLISMO, EXCRECION:**

Varía de acuerdo a los derivados del nitrofurano, arriba mencionados.

**NITROFURANTOINA:** Se absorbe fácilmente por todas las vías. Es completamente absorbida por la vía digestiva de una manera rápida, sin embargo la distribución y excreción del medicamento es tan rápida, que no manifiesta un efecto antibacteriano en la sangre. La nitrofurantoína no tiene actividad antibacteriana general. En los riñones, la droga se separa de su proteína transportadora y se excreta por orina, por filtración glomerular y secreción tubular, y la concentración en la linfa hiliar, es alta. También puede haber alta concentración en el líquido intersticial renal.

Debido a la rápida eliminación de esta droga, los niveles plasmáticos, no se mantienen, por

lo que debe administrarse cada 4-6 hs, para lograr en orina una adecuada concentración antibacteriana.

El 40-50 de una dosis oral o i.v. se elimina en forma inalterada, el resto se metaboliza rápidamente a metabolitos de color castaño que pueden alterar el color de la orina.

**FURAZOLIDONA:** Se absorbe escasamente en el tracto digestivo, por lo que se la utiliza únicamente en infecciones gastrointestinales.

**NIFUROXIMA:** No se absorbe bien en el tracto digestivo, utilizándose en el tratamiento de infecciones por Cándida albicans, de localización vaginal.

**FURALTADONA:** No se absorbe bien cuando se administra por vía oral, pero se elimina con menor rapidez que la nitrofurantoína, por ello produce concentraciones sanguíneas suficientes para el tratamiento de infecciones generales por gérmenes sensibles.

**Intoxicación:** La nitrofurazona (Furacín) en aplicación local, es capaz de producir fenómenos de sensibilización local o bien extendidas en forma de dermatitis que ceden con la supresión de la droga. La nitrofurantoína y furaltadona son capaces de provocar náuseas y vómitos que se obvian ingiriendo las drogas con las comidas o después de ellas. La nitrofurantoína es capaz de ocasionar anemia hemolítica, en forma similar a la provocada por las sulfonamidas y que aparecen en individuos con deficiencia congénita de **glucosa - 6- fosfatodeshidrogenasa**.

Todos los derivados del nitrofurano pueden provocar trastornos alérgicos, aunque se observan raramente.

#### **INDICACIONES TERAPEUTICAS**

##### **1- Infecciones urinarias:**

En las pielonefritis, nefritis y cistitis agudas y crónicas la nitrofurantoína puede ser útil en los casos refractarios a las sulfas y antibióticos, siempre en infecciones a gérmenes susceptibles. La nitrofurantoína nunca se debe administrar a pacientes con insuficiencia renal . La nitrofurantoína se puede administrar oralmente durante semanas , meses o años, para la supresión de infecciones crónicas de las vías urinarias. Se aconseja mantener el pH urinario, menor de 5.5 (con agentes acidificantes). Algunas mujeres son pro-

piensas a mantener infecciones recurrentes de las vías urinarias, en la mayoría de los casos, la administración de nitrofurantoína durante algunos meses, anula los síntomas y la infección. La sal de nitrofurantoína se puede administrar por vía intravenosa, por infusión continua (nitrofurantoína sódica); aún inyectado intravenosamente no tiene actividad antimicrobiana general, sin embargo esta vía reduce las molestias gastrointestinales.

**2- Infecciones intestinales:** La furazolidona por vía oral puede reducir la diarrea del cólera, y en cierto modo acorta la excreción de vibriones, usualmente fracasa en la shigellosis.

**3- Infecciones locales:** la nifuroxima se puede utilizar en candidiasis vaginal, combinándose con la furazolidona; ésta última droga se utiliza además en Trichomoniasis vaginal. La Nitrofurazona, se utiliza en el tratamiento de infecciones cutáneas, tales como: heridas, quemaduras, ulceraciones, piodermitis, etc. También se la utiliza en solución en las conjuntivitis, queratitis, y otitis purulentas agudas o crónicas.

**CONTRAINDICACIONES:** Contraindicado en pacientes hipersensibles. La Nitrofurantoína además en la insuficiencia renal.

#### REACCIONES ADVERSAS:

**a-Toxicidad directa:** Anorexia, náuseas, y vómitos, son los efectos colaterales principales (y frecuentes) de la nitrofurantoína oral. Raramente ocurren en la administración i.v.. La neuropatía y las anemias hemolíticas (en déficit de G-6-P-Deshidrogenasa), son raras.

**b-Reacciones alérgicas:** Pueden ocurrir erupciones cutáneas, infiltración pulmonar, y otras reacciones de hipersensibilidad.

#### DERIVADOS DE NAFTIRIDINA Y NUEVAS QUINOLONAS

Distintas sustancias ácidas han sido utilizadas desde antiguo en la conservación de alimentos. Posteriormente se demostró que esta propiedad era consecuencia de la acción ejercida gracias a la liberación de hidrogeniones. Estudios ulteriores demostraron que algunos de estos compuestos podrían ser utilizados en la terapéutica por eliminación, es decir que actúan en las vías urinarias, una vez atravesado todo el organismo como anti-

bacteriano. Estos agentes son los derivados de la **naftiridina**, como el ácido nalidíxico y sus análogos las nuevas quinolonas.

**ORIGEN Y QUIMICA:** Son compuestos sintéticos derivados de la **1-8, naftiridina**, sistema anular bicíclico y heterocíclico, se demostró que los más convenientes como quimioterápicos son el ác. nalidíxico, el ác. oxolínico y el ácido piremídico; el ácido pipemídico, la norfloxacin y las nuevas quinolonas.

**MECANISMO DE ACCION:** Este grupo de compuestos actúan sobre la subunidad A de la enzima ADN girasa, por lo que se los denomina inhibidores de la girasa de DNA.

#### CLASIFICACION

##### -DERIVADOS DE LA NAFTIRIDINA

##### a. Quinolonas de la primera generación:

Ac. Nalidíxico (Wintomylon)

Ac. Oxolínico (Pietil)

Ac. Piromídico (Coltix)

Ac. Pipemídico (Finuret)

##### b.Nuevas quinolonas o fluoroquinolonas:

Norfloxacin (Norexin)

\*Ciprofloxacina (Ofitin, Bayte rin, Novidat)  
v.i.v. y oral

Pefloxacina (Peflacina)v.i.v.

Ofloxacina (Floxil)

Lomefloxacina (Uniquin)

#### QUINOLONAS DE LA PRIMERA GENERACION

El prototipo de este grupo de agentes es el ácido nalidíxico, el cual vamos a describir.

**ACCION FARMACOLOGICA:** El espectro antimicrobiano de los derivados de la naftiridina, es decir de las quinolonas de la primera generación comprende esencialmente bacterias **Gram-** como el colibacilo (el más sensible), *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, los géneros *Shigella* y *Salmonella*, etc; la *Pseudomonas aeruginosa* o bacilo piocianico es poco susceptible.

Las bacterias Gram + son menos susceptibles que las Gram -, aunque algunas cepas de estafilococos aureus, estreptococos beta hemolítico, St. fecalis o enterococo y de bacilo subtilis, pueden serlo.

Por lo tanto podemos decir que, el ácido nalidíxico es bactericida para la mayoría de los gérmenes Gram -, teniendo escasa actividad frente a los Gram +. Las pseudomonas son resistentes.

**FARMACOCINETICA:** Tanto el ácido nalidíxico como el ácido oxolínico, se absorben bien por todas las vías, aunque en la práctica solo se utiliza la vía oral como forma de administración.

El ácido nalidíxico una vez administrado por vía bucal aparece en la sangre antes de 30 min. alcanzándose el nivel plasmático máximo a las 2 hs, distribuyéndose en todos los tejidos especialmente el renal. En el organismo sufre un proceso de oxidación, en **ácido 7- hidroxinalidíxico**, compuesto este que posee propiedades antimicrobianas y luego se transforma en **ácido dicarboxílico** que se conjuga con el ácido glucurónico.

Se excreta rápidamente por vía urinaria, un 20% aproximadamente sin sufrir transformación y como ácido 7-hidroxinalidíxico; el resto como su metabolito terminal conjugado con el ácido glucurónico. Dicha excreción se produce entre las 3-5 hs. de administrada la droga.

El ácido oxolínico sigue las mismas vías de biotransformación que el ácido nalidíxico, con la ventaja sobre este que se elimina del organismo en forma más lenta, requiriendo de éste modo una secuencia de administración diaria menor.

**El ácido pipemídico**, desde que en 1962 fue descrito el ác. nalidíxico se han introducido otros agentes que amplían el espectro antimicrobiano mejorando la eficacia del ácido nalidíxico, entre ellas el ác. pipemídico.

Es activo contra la mayoría de las bacterias Gram -, su actividad es superior a la del ác. nalidíxico. A concentraciones más altas es activo contra estafilococos. Se puede crear resistencia al ácido pipemídico por mutaciones cromosómicas. Si el germen es resistente al ácido pipemídico, también lo es al ácido nalidíxico.

Se absorbe bien por vía oral, se consiguen altas concentraciones del compuesto en forma activa en orina ( 500-600 ug/ml ), se elimina en escasa cantidad por leche materna. También se puede utilizar por vía tópica (en forma de polvos) en pacientes quemados o ulcerados.

**EFFECTOS ADVERSOS:** Las quinolonas de la primera generación son drogas poco tóxicas, sin embargo son capaces de provocar reacciones adversas indeseables tales como fenómenos alérgicos, molestias epigástricas, náuseas y vómitos. Ocasionalmente pueden provocar cefaleas, mareos, dolores musculares y ataques convulsivos en pacientes con antecedentes de Gran Mal. En raras ocasiones pueden provocar hipotensión fotosensibilidad, hipoglucemia, eosinofilia.

**USOS TERAPEUTICOS:** El ácido nalidíxico, el ácido pipemídico y otras quinolonas de la primera generación son utilizados en clínica en el tratamiento de infecciones urinarias producidas por gérmenes Gram -. Así también pueden utilizarse en infecciones intestinales agudas producidas por microorganismos Gram -. La pseudomona es resistente. Se han observado mayores fracasos terapéuticos en sexo masculino probablemente debido a infecciones prostáticas, donde no se acumula el ácido nalidíxico.

**CONTRAINDICACIONES:** Las quinolonas de la primera generación no tienen contraindicaciones absolutas, pero deben utilizarse con precaución en individuos con hipersensibilidad a estas drogas y en pacientes con antecedentes de ataques convulsivos.

## NUEVAS QUINOLONAS O FLUROQUINOLONAS

**ORIGEN Y QUIMICA:** Las nuevas quinolonas como la norfloxacin, ciprofloxacina, ofloxacina etc., son compuestos con estructura química similar al ácido nalidíxico; en general son 100 veces más potentes que este último en cuanto a su actividad antimicrobiana debido a las modificaciones químicas de la estructura 1-8 naftiridina. Estos nuevos agentes contienen un átomo de fluor (fluoroquinolonas) que les confiere también actividad contra

especies Gram +, como estafilococos, y un anillo piperacínico que amplía el espectro contra gérmenes Gram - aerobios y la pseudomona aeruginosa.

## CLASIFICACION

Norfloxacin  
Ciprofloxacina  
Lomefloxacina  
Enoxacina  
Pefloxacina  
Ofloxacina

### MECANISMO DE ACCION:

Las quinolonas desarrollan su mecanismo de acción por inhibición de la enzima **DNA girasa** bacteriana o topoisomerasa II. Esta enzima tiene la función de cortar el DNA bacteriano, lo sobrenrosca y resella los filamentos de DNA que quedan de ésta manera "empaquetados" dentro de la célula bacteriana. La DNA girasa humana es resistente a las quinolonas ya que es funcionalmente diferente, no sobrenrosca al ADN. Las quinolonas se unen específicamente a la subunidad A de la DNA girasa produciendo su inhibición, evitando el superenrollamiento y la reparación del DNA e interrumpiendo la actividad celular. Algunos estudios sugieren que también las quinolonas pueden ligarse a la subunidad B y en algunas situaciones al DNA.

Las fluoroquinolonas mantienen un notable efecto inhibitorio sobre las bacterias Gram - y Gram +, aún después de su eliminación; como consecuencia de este efecto los microorganismos que han sido expuestos a las quinolonas y no destruídos, no reanudan su crecimiento y multiplicación durante otras 2 a 6 hs. Aproximadamente (efecto inhibitorio postantibiótico). Esto es importante en clínica ya que pueden administrarse las quinolonas y en tiempos más espaciados que los que se calcularían en base a su vida media.

### RESISTENCIA BACTERIANA A LAS QUINOLONAS

Puede desarrollarse resistencia a las quinolonas. La misma ocurre habitualmente por mutación bacteriana que origina alteración de la DNA girasa. la resistencia a las fluoroquinolonas, es sin embargo mucho menos frecuente que la que puede desarrollarse con el ácido nalidíxico y las viejas quinolonas. Así, la E. coli, resistente al ácido nalidíxico, es sin embargo habitualmente susceptible a la

ciprofloxacina. La resistencia a veces no se pone clínicamente de manifiesto, porque las concentraciones que se alcanzan con las nuevas quinolonas en los distintos fluidos corporales, es significativamente mayor a la CIM.

La resistencia bacteriana, se ha encontrado con mayor frecuencia en Pseudomona aeruginosa, Serratia marcescens, y en estafilococos.

### ESPECTRO ANTIMICROBIANO

Las nuevas quinolonas poseen semejanzas y diferencias entre sí.

La **ciprofloxacina** inhibe a casi todos los gérmenes Gram -, con las excepciones del Bacteroidis fragilis, y algunas pseudomonas no comunes, como ser P. maltophilia y P. cepacia. Sin embargo es el agente más activo contra P. aeruginosa. Son susceptibles a las fluoroquinolonas, Neisseria Gonorreae, el Haemophilus influenzae, Branhamella Catarrhalis (Moraxela), incluso las productoras de penicilinas. Son también muy sensibles, la E. coli, y la mayoría de las enterobacteriáceas, inclusive Salmonellas, Shigellas, Legionella Pneumophila, Serratia marcescens, Providencia, Acinobacter, y Proteus. Muchos de los microorganismos mencionados, son responsables de infecciones intrahospitalarias, ya que generalmente son gérmenes multirresistentes.

La acción antibacteriana sobre estos microorganismos multirresistentes, se alcanza con concentraciones de 0.25 a 1 ug/ml., debiendo destacarse que la concentración plasmática máxima que se alcanza habitualmente de 3-4 veces mayor que esa concentración inhibitoria mínima (CIM).

Las enterobacterias, productoras de **infecciones urinarias**, como la E. coli y Klebsiellas, son inhibidas con concentraciones inferiores a 2 ug/ml., concentraciones que se alcanzan en orina, muy fácilmente, aún con dosis mínimas.

Las **infecciones gastrointestinales**, producidas por E. coli toxígeno, Salmonella tiphi, paratiphi, especies de Shigella, Aeromonas, Campylobacter, Vibrio parahemolyticus, Vibrio cólera, y Yersinia enterocolítica, son inhibidas en concentraciones plasmáticas muy bajas, menores de 1 ul/ ml.

Los cocos Gram + son menos susceptibles que los Gram -; el estafilococo aureus (incluso el resistente a meticilina), aunque en la actualidad existen cepas resistentes a las quinolonas y el S. Pyogenes, se inhiben fácilmente (0.5 ug/ml.), sin embargo los neumococos y el S. Faecalis y otros enterococos, necesitan concentraciones plasmáticas altas para ser inhibidos.

La ciprofloxacina y la ofloxacina a diferencia de la norfloxacina, son activas también contra Mycoplasmas, ureaplasma Urealyticum, y la Chlamidia Trachomatis, aunque necesitan dosis mayores para ser efectivamente inhibidas.

Las especies Legionella, Brucella y Micobacterias como la de la TBC y también micobacterias atípicas del SIDA como el Mycobacterium avium son también susceptibles a estos agentes.

Son microorganismos **no** susceptibles a las quinolonas, los anaerobios, como el Bacteroides fragilis, Clostridium difficile y otros cocos y bacilos anaerobios.

También algunas cepas raras de bacilos coliformes, con pared celular poco permeable, y como ya dijimos algunas cepas de Pseudomonas no comunes como la P. Maltophilia y la P. Cepacia.

Las quinolonas pueden combinarse con otros agentes antimicrobianos, por ej. con Rifampicina con la que actúan sinérgicamente contra estafilococos resistentes a meticilina. La ciprofloxacina también actúa sinérgicamente con azlocilina, en infecciones por P. aeruginosa. También pueden combinarse con Eritromicina, Clindamicina, Metronidazol, Vancomicina, Penicilina, Cefalosporinas, y Aminoglucósidos.

Cuando aparece resistencia a una quinolona, generalmente dicha resistencia es cruzada con otras quinolonas

**En resumen, puede decirse que las Fluoroquinolonas son quimioterápicos activos, contra microorganismos Gram +, Gram -, Mycoplasma ...etc., en cambio, no son efectivas contra agentes anaerobios.**

**FARMACOCINETICA**

Las fluoroquinolonas, se absorben en grado variable, la norfloxacina es la que menos se absorbe, y la de mayor absorción, es la ofloxacina a nivel gastrointestinal. En grado intermedio están la ciprofloxacina, la pefloxacina, y enoxacina. Por lo general, la absorción es similar en adultos como en ancianos, aunque puede aparecer una reducción de la concentración plasmática máxima, en insuficiencia renal crónica grave y en ancianos.

La absorción es más intensa durante el ayuno y se reduce cuando se administran conjuntamente con magnesio, aluminio, zinc o sales de hierro.

La ciprofloxacina y norfloxacina tienen varias vías de eliminación: renal, hepática y por las heces. La ofloxacina solo se elimina por vía renal.

**PARAMETROS FARMACOCINETICOS DE QUINOLONAS**

	Norfloxacina (400 mg)	Ciprofloxacina (500 mg/12hs)	Ofloxacina (400 mg/24 hs)
<b>cct.Plasm. máx.ug/ml</b>	1,5 ug/ml	2,5 ug/ml	5,5 ug/ml
<b>t 1/4(hs)</b>	4hs	4hs.	7-10 hs
<b>Cct.máx. en orina ug/ml</b>	700 ug/ml	600 ug/ml	2000 ug/ml

En personas con función renal normal, los fármacos no se acumulan; si se administran en intervalos de 12 hs.

La Ciprofloxacina y la pefloxacina pueden administrarse por v.i.v.

las fluoroquinolonas se distribuyen ampliamente en tejidos y fluidos corporales e intracelularmente. Las concentraciones en pulmones, hígado, corazón, hueso, y próstata son muy superiores a las concentraciones inhibitorias mínimas para muchas enterobacteriaceas, Haemophilus, Neisseria, Estafilococo, pero son inferiores para Streptococo hemolítico y pneumoniae. Ciprofloxacina y ofloxacina, sin embargo son eficaces ya que producen altas concentraciones tisulares, que inhiben incluso a la P. aeruginosa.

Son importantes de destacar, las altas concentraciones de quinolonas, en secreciones salivales, mucosa nasal, y epitelio bronquial, donde son capaces de penetrar a macrófagos y polimorfonucleares y destruir bacterias intracelulares. La pefloxacina y ofloxacina, pasan bien al LCR, siendo útiles para meningitis a *Haemophilus* y muchas enterobacterias.

La metabolización ocurre por glucuronidación, hidroxilación, y oxidación. La ofloxacina, se metaboliza poco, y la pefloxacina lo hace ampliamente hasta convertirse en norfloxacin. Los metabolitos oxidados e hidroxilados, poseen menor actividad. Los glucuronos conjugados, son inactivos. Los metabolitos, no se acumulan, tienen vida media similar al agente original.

Las fluoroquinolonas se excretan por **riñones**, principalmente por secreción tubular; se alcanzan concentraciones muy altas (650 ug / ml o mas), que exceden por lejos, a las necesarias para inhibir microorganismos patógenos de vías urinarias, incluso en enfermos renales crónicos. Como vimos, la vida media puede prolongarse en enfermos renales, en estos pacientes debe reducirse la dosis de acuerdo a los niveles de insuficiencia.

**EFFECTOS ADVERSOS:** las fluoroquinolonas (norfloxacin, ciprofloxacina y enoxacin) en general, son bien toleradas, aunque se hallaron efectos adversos en un 5-10 % de pacientes.

-El efecto adverso más frecuente ocurre a nivel gastrointestinal (1,8 a 5 % de los pacientes),. Pueden aparecer náuseas sobre todo con dosis altas. Menos frecuente es el dolor abdominal, emesis o diarrea. También se halló candidiasis oral, y colitis pseudomembranosa, pero es muy raro.

-Pueden producir reacciones cutáneas (0,6 a 1,4% ), incluso fotosensibilidad.

-Los efectos adversos más frecuentes en SNC (0,9 a 1,6%), son: cefalea, mareo, agitación, somnolencia, depresión, etc. Aunque aparecen convulsiones, sobre todo en pacientes con antecedentes de epilepsia, o en aquellos que recibieron teofilina conjuntamente, sobre todo ciprofloxacina y norfloxacin (no ofloxacin). Los antiinflamatorios, sobre todo el fenbufeno, también pueden aumentar la incidencia de convulsiones por las fluoroquinolonas.

-Ocasionalmente pueden producir artralgia transitoria. Sin embargo en animales inmaduros, pueden producir artropatía irreversible, por lo que su utilización en niños es muy limitada (se han utilizado en niños con fibrosis quística, en neutropénicos, o en otitis por *Pseudomonas*). También pueden producir hipersensibilidad, desde prurito hasta shock anafiláctico. Pueden producir aumento reversible de transaminasas (3% de los pacientes), neutropenia transitoria, ceden al suspender la droga.

**INTERACCIONES:** con **teofilina:** aumentan los niveles plasmáticos de teofilina, por una menor eliminación; llegando a niveles tóxicos esta última; sobre todo se observa con la ciprofloxacina y enoxacin, a diferencia de la enoxacin.

Pueden interactuar con **warfarina** (prolongación del tiempo de protrombina), el sucralfato (disminución de las concentraciones plasmáticas de cipro y norfloxacin).

Con **antiácidos** (OHAL- OHMG), que interfieren en la absorción de quinolonas.

Con **drogas tipo aspirina** aumentan el riesgo de ataques convulsivos.

Con **Probenecid** aumentan los niveles plasmáticos de quinolonas, por interferencia en la excreción.

## USOS TERAPEUTICOS

**Infecciones urinarias:** Son excelentes para tratar infecciones “ específicas” de las vías urinarias, porque inhiben enterobacterias y *P. aeruginosa*, incluidos los gérmenes resistentes a betalactámicos, aminoglucósidos y trimetoprim.

Las altas concentraciones que se alcanzan en orina e intestino, disminuyen la posibilidad de reinfección o infección agregada en pacientes inválidos, en cama u hospitalizados.

Las quinolonas **NO** son agentes de primera línea para cistitis no complicada. Sin embargo, son muy útiles en infecciones urinarias complicadas y hospitalarias.

**NO** deben usarse profilácticamente en ancianos con lesiones renales obstructivas, o crónicamente en calculopatías renales, debido a la probable aparición de resistencia.

Son eficaces en prostatitis aguda o crónica, que generalmente son producidas por *E. coli*

pero puede aparecer rápida resistencia en la proctitis crónica por Ps.

**Enfermedades venéreas:** Son eficaces incluso en una sola dosis contra N. gonorrhoeae, incluidas las cepas productoras de penicilinasas. Contra Chlamydiae o Mycoplasma, es mejor utilizar tetraciclinas.

**Infecciones de vías aéreas superiores:** No son drogas de primera línea, sin embargo la ciprofloxacina, puede usarse en la otitis externa necrosante, por P. aeruginosa.

**Infecciones de vías respiratorias superiores:** Son útiles en las bronquitis a Gram - (H. influenzae, Branhamella catarrhalis) cuando se ha fracasado con betalactámicos o eritromicina. NO son útiles en las bronquitis a neumococos. Las quinolonas están indicadas en neumonías intrahospitalarias por aerobios Gram- como: Ps., Enterobacter, Klebsiella y serratia. En los pacientes con fibrosis quística (de más de 14 años) puede ser una alternativa al tratamiento de azlocilina+gentamicina, pero también puede aparecer resistencia durante el tratamiento.

**Diarrea:** Son útiles en la diarrea por Shigella; E. coli toxigena, Salmonella thypi, campylobacter, aeromonas, Vibrio parahemolyticus y Cholerae. La alta concentración intraluminal, en tejidos y en macrófagos y mucosa son importantes para erradicar microorganismos patógenos en menos de 48 hs, también evita la aparición de resistencia. NO inhiben C. difficile, pero es muy raro que aparezca colitis pseudomembranosa. Norfloxacin y Ciprofloxacina pueden ser útiles en el estado de portadores de tifoidea.

**Infecciones de heridas y tejidos blandos:** NO son agentes de primera elección en las piodermis por streptococo, ni en infecciones cutáneas por estafilococos, debido a que los agentes de primera elección en éstos casos son los betalactámicos. Sin embargo las quinolonas pueden ser una alternativa en el tratamiento de infecciones mixtas hospitalarias por Gram- aerobios, también en úlceras por decúbito, pudiendo de este modo disminuir la hospitalización o la del paciente o su derivación a un anexo de cuidados intermedios al recibir una quinolona por vía oral.

**Otras infecciones importantes:** Las quinolonas se han indicado en algunas infecciones resistentes, incluidos aquellos pacientes con

neutropenia. La ciprofloxacina oral se utiliza como profilaxis de la infección en pacientes neutropénicos que recibirán trasplante de médula ósea. También para el estado de portador en vías aéreas nasales o faringe de Stafilococo aureus o de Neisseria meningitidis, sobre todo de especies resistentes a la terapéutica convencional.

Las quinolonas pueden ser útiles en infecciones Gram- raras, que requieren tratamiento prolongado como la osteomielitis por pseudomonas o la colangitis en la atresia biliar.

Debido a que las quinolonas pueden excretarse al moco gástrico podrían utilizarse en la gastritis antral tipo B por Campylobacter pyloridis. Aunque se necesitan estudios para saber el porcentaje de recaída con estos agentes.

Por lo tanto: La fluoroquinolonas son bactericidas contra una amplia gama de microorganismos Gram negativos, son menos activas contra Gram positivos. Son efectivas por vía oral y muchas veces sustituyen fármacos más costosos administrados por vía parenteral.

**Estos agentes se indican como de primera línea en infecciones graves de las vía urinarias, exacerbaciones infecciosas agudas de fibrosis quística, salmonelosis invasiva, estado de portador, osteomielitis aguda causada por gram-negativos, otitis externa maligna, infecciones causadas por N.gonorrhoeae resistente a penicilina y sepsis grave causada por Gram negativos resistentes (sobre todo P. Aeruginosa), también en la profilaxis de los contactos de personas con infección meningocócica.**

**En resumen:** Los antibióticos del tipo de las Quinolonas, pueden ser fármacos importantes para combatir infecciones que requerían hospitalización prolongada. El empleo de las quinolonas puede ocasionar **resistencia** si se hace en forma indiscriminada. Es probable que con la mayor utilización de los mismos aparezcan reacciones adversas, hasta ahora desconocidas. Por lo tanto, su uso debe ser cuidadoso para evitar de manera simultánea la aparición de resistencia y toxicidad.

## FARMACOVIGILANCIA

### REACCIONES ADVERSAS A LAS FLUOROQUINOLONAS

Las nuevas quinolonas son antimicrobianos muy valiosos y poco tóxicos, por lo general las reacciones adversas son leves y desaparecen al suspender la administración. La mayor parte de la experiencia clínica de su empleo se ha concentrado en la ciprofloxacina, ofloxacina, norfloxacina y pefloxacina.

Los efectos gastrointestinales son los más comunes (anorexia, náuseas, dispepsia, vómitos y diarreas). Lo más común en la piel es una erupción pasajera.

En otras oportunidades se presenta fiebre, inflamación en la articulación de las rodillas y una erupción papular eritematosa pruriginosa, que desaparece luego de unas semanas de suspender la administración. Se han comunicado casos de vasculitis alérgicas con la ofloxacina, pero solo en un caso se notificó una reacción tan grave de vasculitis a nivel dermoepidérmico que el paciente falleció con un cuadro de ampollas hemorrágicas que terminaron por generalizarse.

También se han comunicado casos de anafilaxia con hipotensión, shock, asma, apnea, disnea, edema laríngeo con estridor, hipoventilación urticaria y angioedema. Estas y en pacientes con SIDA. Otras reacciones son más frecuentes con la ciprofloxacina reacciones adversas recopiladas son fotosensibilidad fototóxica y alérgica, eritema en las zonas expuestas, ampollas en las extremidades y casos graves de eczemas.

### FARMACOVIGILANCIA:

#### **RETIRO DE LA TEMAFLOXACINA (Omniflox) DEL MERCADO MUNDIAL**

##### **“El síndrome de la temafloxacina”**

La FDA anunció que la compañía que fabrica la temafloxacina (Omniflox) una fluoroquinolona de amplio espectro, ha retirado voluntariamente

La norfloxacina, puede generar un cuadro de erupción pustular subcorneal eritematosa con fiebre y también como en el caso de la ofloxacina, hemorragias subungueales.

Otro síntoma de reacciones adversas con al norfloxacina es la disminución de leucocitos y en particular de los neutrófilos por un mecanismo probablemente autoinmunitario. También puede producir plaquetopenia, que se normaliza al suspender el agente, algo semejante ocurre con la pefloxacina.

La diarrea por *Clostridium difficile* se relaciona con la ciprofloxacina, lo mismo que algunos casos de nefrotoxicidad, que recuerda la lesión de los aminoglucósidos.

Con la norfloxacina se ha comunicado nefritis intersticial, con piuria estéril y hematuria, que ha llevado a la insuficiencia renal transitoria, la reacción parece ser alérgica de tipo III.

En el SNC estos antimicrobianos pueden bloquear los receptores que captan los agentes anticonvulsivantes y pueden producir convulsiones en pacientes tratados, lo cual debe tenerse presente en el momento de la prescripción.

Se han comunicado casos de psicosis agudas (delirios, alucinaciones) tanto con la ofloxacina como con la pefloxacina. También se han presentado reacciones extrapiramidales.

También se debe tener en cuenta el tiempo de protrombina cuando se administran anticoagulantes (warfarina) en forma conjunta con quinolonas. (Drug Therapeutic Bulletin, 152, octubre 1992)

el producto del mercado mundial y dejado de distribuirlo. Esta medida se adoptó en base a los informes de reacciones adversas graves relacionadas con el uso de este medicamento durante los 3 primeros meses de venta.

Esta droga fue aprobada para su venta por la FDA a fines de enero de 1992. Las indicaciones para las que se aprobó incluyeron: Infecciones urinarias, infecciones de la porción distal del

tracto respiratorio, infecciones cutáneas y prostáticas.

Este antibiótico gracias a la alta frecuencia de presentación de notificaciones espontáneas de reacciones adversas graves, fue retirado voluntariamente del mercado por Abbott Laboratories, durante el breve período que fuera comercializada se prescribieron aproximadamente 189.000 unidades.

La difusión de este síndrome debería servir de ejemplo a todos aquellos que se desempeñan en el campo de la salud y dudan si notificar o no eventos adversos vinculables o no a determinado fármaco.

Se presentaron más de 100 casos de reacciones adversas graves e incluso 3 muertes. En varios casos se citaron casos de hipoglucemia grave especialmente en pacientes muy ancianos con insuficiencia renal. Se describieron 95 casos de hemólisis (destrucción de eritrocitos) acompañada de insuficiencia renal, coagulopatía e hiperbilirrubinemia.

La anemia hemolítica inducida por drogas resulta de la toxicidad directa de la misma o mediada por destrucción inmunológica de los eritrocitos. Los efectos tóxicos directos en pacientes con eritrocitos normales suele ser directamente proporcional a la dosis administrada, de aparición lenta y de presentación frecuente. Dichas reacciones aparecen rápidamente en pacientes con defectos enzimáticos a nivel de eritrocitos o con niveles inestables de hemoglobina. La mayor parte de los pacientes presentó características clínicas notablemente distintas a las postuladas en el mecanismo de toxicidad directa, la aparición de la hemólisis se observó más rápido de lo esperado para una droga que produce toxicidad directa, por lo que sugería un meca-

nismo inmunológico (hipersensibilidad tipo Gell y Coombs). No se sabe bien si únicamente la hemólisis o múltiples anticuerpos anti-temafloxacina o anticuerpos cruzados podrían precipitar la enfermedad multisistémica.

También se observaron pacientes con disfunción renal, de los cuales cerca de la mitad necesitaron diálisis. La disfunción renal se acompañó de hemólisis en el primer día de terapia con temafloxacina y asociada a CID (coagulación intravascular diseminada) (En las 6 biopsias realizadas se evidenció necrosis tubular aguda).

Otros pacientes sufrieron coagulopatías: Como coagulación intravascular diseminada y trombocitopenia, tiempo de protrombina aumentado y hubo un caso de diátesis hemorrágica.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con hemólisis presentó además disfunción hepática. También ha habido informes de reacciones anafilácticas alguna de las cuales ha causado dificultad respiratoria grave.

Otros pacientes desarrollaron complicaciones del SNC incluyendo convulsiones y lesiones neurológicas residuales secundarias a accidentes cerebrovasculares.

Sobre el total de pacientes que padecieron hemólisis 2 murieron: uno de insuficiencia renal y el otro de colitis isquémica y coagulación intravascular diseminada.

Ref. Bibliograf.:

Boletín Oficina Panamericana de la Salud 114 (1) 1993

Blum M., Graham D.J., Mc Closkey C.A. . Temafloxacin syndrome: Review of 95 cases. Clinical Infectious diseases 1994, 18: 946-950