



GOBIERNO DEL ESTADO DE
VERACRUZ
2024 - 2030

SS
SECRETARÍA
DE SALUD

SESVER
SERVICIOS DE SALUD
DE VERACRUZ

INTOXICACIÓN POR ANTIBIÓTICOS DEL TIPO DE LAS QUINOLONAS





INTOXICACIÓN POR ANTIBIÓTICOS DEL TIPO DE LAS QUINOLONAS

Podríamos hacer listas interminables de tóxicos y aun así olvidarnos de algunos. Debe tenerse precaución con todas las sustancias del hogar, pero conviene tener idea del grado de toxicidad de las mismas.

Los medicamentos como, jarabes para la tos, gotas nasales, sedantes, y los antibióticos constituyen un grupo muy importante de tóxicos que se encuentran en todos los hogares y el mal uso de ellos, y mal resguardo, nos pueden llevar a una intoxicación

Con el descubrimiento e introducción de los antibióticos a partir de la segunda mitad del siglo pasado, la medicina pudo contar con fármacos realmente curativos que cambiaron la evolución y el pronóstico de las infecciones y permitieron una sustancial mejoría en la calidad y expectativa de vida.

Los antibióticos constituyen un grupo heterogéneo de sustancias con diferente comportamiento farmacocinético y farmacodinámico, ejercen una acción específica sobre alguna estructura o función del microorganismo, tienen elevada potencia biológica actuando a bajas concentraciones y la toxicidad es selectiva, con una mínimatoxicidad para las células de nuestro organismo.

Existen muchas clasificaciones para los antibióticos, por mencionar:

- Según el espectro de acción (por ej. de amplio espectro)
- Según su origen (micóticos, bacterianos, etc)
- Según el mecanismo de acción (por ej. inhibidores de la formación de la pared bacteriana, inhibidores de la síntesis proteica)
- Según su farmacocinética y farmacodinamia (por ej. un betalactámico, con escasa penetración celular, que un macrólido que se concentra a nivel intracelular)
- Sintéticos o semisintéticos.

Los ácidos quinoloncarboxílicos, carboxiquinolonas o 4-quinolonas son antibióticos sintéticos que presentan un núcleo base asociado a otro aromático para formar biciclos. El primer representante del grupo fue el ácido nalidíxico. La adición de un radical piperazinil en la posición 7 generó el ácido pipemídico.





La sustitución en la posición 6 con un átomo de flúor originaron las 6-fluoroquinolonas o fluoquinolonas.

Las Quinolonas son drogas ácidas que tienen capacidad de quelar ciertos iones como cobre, hierro, zinc, magnesio, calcio y aluminio, lo cual determina ciertas propiedades farmacocinéticas, farmacodinámicas y toxicológicas.

El término Quinolona deriva de quinolina, el núcleo aromático presente en los alcaloides de la quina y otros antipalúdicos clásicos, ya que de éste deriva la estructura básica de todas ellas.

El origen se remonta a 1962 cuando Leshner, en la búsqueda de nuevos antipalúdicos sintéticos, obtuvo accidentalmente ácido nalidíxico; compuesto que cinco años

después se convirtió en la primera Quinolona de uso clínico como antiséptico urinario.

Hacia fines de los 60 y principios de los 70, se sintetizaron otras Quinolonas como la Cinoxacina, la Fumequina (primera 6-fluoroquinolona) y los ácidos Oxolínico, Piromídico y Pipemídico, que no representaron grandes avances; por ello, algunas quedaron confinadas para uso veterinario.

Estos antibióticos pueden clasificarse por generaciones a partir de su fecha de introducción al arsenal terapéutico o bien siguiendo un criterio clínico según su utilidad terapéutica; pero en cualquier clasificación que se siga cada división o subgrupo se corresponde con un avance farmacoterapéutico, ya sea en el espectro o en la posología.

A continuación, se mencionan algunas de las Quinolonas por generaciones, ver tabla.

CLASIFICACIÓN DE LAS QUINOLONAS

PRIMERA GENERACIÓN	SEGUNDA GENERACIÓN	TERCERA GENERACIÓN	CUARTA GENERACIÓN
Ac. Pipemídico	Norfloxacin	Levofloxacin	Moxifloxacin
Ac. Nalidíxico	Ciprofloxacina		
Ac. Oxolínico	Enoxacin		
	Ofloxacin		





1.- Mecanismo de acción y toxicidad

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 DN.

En general las Quinolonas tienen una buena absorción por vía oral, su biodisponibilidad (Bd) en general es mayor al 70%, con excepción de la Norfoxacina, en la que es del 50%. El tiempo a la concentración máxima para la vía oral se obtiene entre 1 y 3 hs luego de administradas, tiempo que se prolonga cuando se ingieren junto con las comidas.

La absorción disminuye si las Quinolonas se administran con cationes divalentes como calcio, magnesio o hierro.

Por ejemplo, las Quinolonas de primera generación presentan una buena absorción oral, pero los niveles plasmáticos alcanzados son insuficientes para el tratamiento de infecciones sistémicas; como se concentran en el riñón y la orina han resultado útiles para el tratamiento de infecciones del tracto urinario.

La unión de las Quinolonas a las proteínas plasmáticas en general es baja (< 40%), aunque resulta una excepción del ácido Nalidíxico (90%).

El volumen aparente de distribución (Vd) varía desde 0,25 a 4 l/kg y es siempre mayor para las Fluoroquinolonas de última generación.

Las Fluoroquinolonas alcanzan concentraciones útiles en varios tejidos, atraviesan barreras inflamadas (meninges) y se concentran bien en el interior de células, incluso polimorfonucleares, macrófagos y células epiteliales, siendo adecuadas para tratar gérmenes intracelulares.

Alcanzan concentraciones superiores a las plasmáticas en bronquios, riñón, pulmón, estómago y líquido sinovial, siendo sólo inferiores en el líquido cefalorraquídeo, el tejido adiposo y el ojo.





Las Fluoquinolonas atraviesan la placenta y se concentran en el líquido amniótico. Se excretan por la leche, por lo que su administración debe evitarse en la lactancia. La Pefoxacina, Ciprofloxacina, Enoxacina, Lomefloxacina y Norfloxacina se metabolizan en el hígado, por el sistema citocromo P-450.

Tanto los metabolitos como la droga sin modificar pueden excretarse a través de la orina y la bilis, sufrir circulación enterohepática o encontrarse en las heces. Por su parte la Oxoflacin y la Esparfloxacina son eliminadas sin modificar por la orina.

2.- Usos clínicos

Las Quinolonas de primera generación están indicadas para el tratamiento de infecciones urinarias bajas no complicadas causada por bacilos gram negativossensibles.

Las Quinolonas de segunda generación o Fluoquinolonas pueden emplearse en infecciones urinarias tales como cistitis, pielonefritis aguda no complicada, uretritis, prostatitis.

En algunos casos pueden emplearse para el tratamiento de infecciones respiratorias producidas principalmente por bacilos Gram negativos. Además, la Ciprofloxacina y la Ofloxacina podrían emplearse para el tratamiento de infecciones por Legionella.

Estas Quinolonas fluoradas son útiles para el tratamiento de infecciones del tracto gastrointestinal, producidas por Salmonella, Shigella, E. coli y Campylobacter.

Son útiles para el tratamiento de infecciones osteoarticulares por su excelente penetración en el hueso, infecciones de la piel y tejidos blandos y asociadas a metronidazol para el tratamiento de diferentes infecciones ginecológicas.

Las Fluoquinolonas se pueden emplearse en la profilaxis de pacientes inmunodeprimidos, solas o asociadas a antibióticos glucopeptídicos.





3.- Dosis toxicas

Las Quinolonas en general son bien toleradas, con un perfil de seguridad similar para todos los componentes del grupo. Existen pequeñas diferencias tanto en la incidencia como en el tipo de reacciones de los fármacos. En su mayoría las manifestaciones son leves y retroceden al suspender la droga.

La dosis tóxica es muy variable, y depende del tipo de Quinolona, pueden ocurrir reacciones alérgicas después de dosis subterapéuticas en individuos hipersensibles. Si bien no todos los efectos adversos e interacciones de las Quinolonas son muy frecuentes, el componente individual, las patologías y tratamientos intercurrentes que sólo se verifican en el hombre tienen gran influencia en su aparición se mencionan las dosis vía oral de algunas Quinolonas

DOSIS DE LAS QUINOLONAS VIA ORAL

QUINOLONA	DOSIS
Ácido nalidíxico	1 g c/6 hs
Ácido pipemídico	400-800 mg c/12 hs
Ciprofoxacina	250-750 mg c/12 hs
Ofoxacina	200 mg c/12 hs
Gatifoxacina	400 mg c/24 hs
Levofoxacina	500-750 mg c/24 hs
Moxifoxacina	400 mg c/24 hs

En pacientes con insuficiencia renal moderada se recomienda ajustar la dosis (en general, reduciéndola a la mitad o aumentando al doble el intervalo interdos) de las siguientes Quinolonas según el aclaramiento de la creatinina: con < 50 ml/min, se ajustará la dosis si se usa Ofoxacina o Levofoxacina. Con < 30 ml/min, se ajustará la dosis si se usa Norfoxacina, Ciprofoxacina o Lomefoxacina.

No es necesario ajustar la dosis cuando la indicación es ácido Nalidíxico.

En pacientes con insuficiencia hepática se debe disminuir la dosis de Moxifoxacina.



4.- Contraindicaciones.

En pacientes con hipersensibilidad a las Quinolonas.

Embarazo y lactancia.

Niños y adolescentes menores de 18 años, excepto que el beneficio/riesgo lo justifique. Pacientes con arritmias, Hipomagnesemia, Insuficiencia hepática y/o renal severas

5.- Manifestaciones clínicas

Las nuevas Quinolonas son antimicrobianos muy valiosos y poco tóxicos, por lo general las reacciones tóxicas y 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.

Se resalta la toxicidad nivel de cartílago de crecimiento en diversos animales jóvenes de laboratorio, comprobándose también este efecto en niños.

En humanos, su uso se ha restringido fuertemente, contraindicándose en el caso de niños, adolescentes, mujeres en estado de gestación y lactancia.

La artropatía en las especies juveniles se ha observado con todas las Quinolonas, sin embargo, el mecanismo por el cual se produce este efecto aún permanece sin aclarar.

Los efectos secundarios más frecuentes son náuseas, discretas alteraciones menores del aparato digestivo, decaimiento,...habitualmente estos efectos secundarios son de escasa incidencia, escasa intensidad y que cesan al retirar el tratamiento.

En casos muy infrecuentes se citan algunos efectos adversos del Enrofloxacin de escasa consideración: estados de ánimo disminuidos con adormecimiento del paciente y polidipsia, reversibles al suspender el tratamiento.

Los efectos gastrointestinales son los más comunes (anorexia, náuseas, dispepsia, vómitos y diarreas).

Lo más común en la piel es una erupción pasajera.

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

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.





Las Quinolonas inhiben la función de algunas isoformas del citocromo P450 produciendo aumento en los niveles plasmáticos de muchos fármacos.

El ácido Pipemídico, la Enoxacina, la Ciprofloxacina y la Pefloxacina reducen la depuración de la Teofilina, aumentando su concentración plasmática, vida media y toxicidad.

Los antiinflamatorios no esteroides pueden favorecer la aparición de convulsiones por Quinolonas.

Reacciones alérgicas, como prurito, urticaria, fotosensibilidad (debido a formación de radicales libres de oxígeno por Esparfloxacina o Lomefloxacina) y shock anafilático.

Las Fluoroquinolonas causan prolongación del intervalo QT, por lo que no deben usarse en pacientes con síndromes congénitos o adquiridos de prolongación de QT.

En la esfera hematológica pueden producir: leucopenia y eosinofilia. También se puede observar aumento de transaminasas.

A nivel renal han sido descritas: hiperazoemia, cristaluria y nefritis intersticial.

6.- Las Interacciones medicamentosas

Las Quinolonas no deben asociarse a antibióticos bacteriostáticos ya que actúan durante la fase de crecimiento bacteriano.

El ácido Nalidíxico desplaza a la Warfarina sódica de su unión a las proteínas plasmáticas, pudiendo incrementar la fracción libre del anticoagulante, con riesgo de hemorragias.

La administración conjunta de Quinolonas con hidróxido de aluminio, calcio o magnesio, produce una disminución en la absorción del antibiótico.

Los alimentos y los antagonistas H2 reducen su velocidad de absorción, mientras que la Metoclopramida la aumenta por incrementar la motilidad del tracto gastrointestinal.





7.- Diagnostico

Hacer una buena Historia Clínica.

Antecedente de la ingesta de los

medicamentos.Solicitar niveles séricos del

antibiótico.

Estudios de laboratorio útiles incluyen BHC, Electrolitos, Glucosa, Urea y Creatinina,pruebas de función Hepática, análisis de orina
Completar con EKG

8.- Tratamiento

1.- A B C de la reanimación inicial

2.- Impedir la absorción del tóxico: lavado gástrico, carbón activado y

catártico.3.- Aumentar la eliminación de la sustancia tóxica absorbida.

- Lavado gástrico.

En los casos de alteración del estado de conciencia debe protegerse adecuadamente lavía aérea mediante la Intubación endotraqueal antes de realizar la maniobra de lavadogástrico.

De la aplicación adecuada de la técnica del lavado gástrico depende el éxito de esta maniobra. La máxima utilidad del lavado gástrico es en las primeras cuatro horas luego de la ingesta.

Colocar sonda nasogástrica y aspirar el contenido gástrico. Posteriormente realizar el lavado con solución salina isotónica, con solución de bicarbonato de sodio al 5 % o agua corriente limpia con una cantidad de líquidos no menor de 5 L en el adulto hasta que el líquido salga claro y sin olor a tóxico.

En los niños la cantidad de líquido a utilizar va a depender de la edad.

Se recomienda administrar en cada irrigación la cantidad de 200 a 300 ml en el adulto y15 ml/kg en el niño.





- Uso de carbón activado.

Iniciar con carbón activado a las siguientes dosis:

- Adultos: 1 g/kg de peso corporal diluidos en 300 ml de agua. /sulfato de sodio Adultos y mayores de 12 años: 20 a 30 g. de peso disuelto en 200ml de agua (catártico).
- Niños: 0.5 g/kg de peso corporal diluidos en 100 ml de agua. /sulfato de sodio Menores de 12 años: 250 mg/kg de peso corporal disuelto en 200ml de agua (catártico). El uso de catárticos como el manitol está indicado en caso de dosis múltiples de carbón activado.

Además de ayudar a la eliminación del tóxico, se sugiere la siguiente dosis.

- Manitol 3 - 4 ml/kg de peso corporal (catártico).
- En niños pueden administrarse 3 ml de Leche de Magnesio por cada 10 kilos de peso (catártico).

4.- No existe antídoto específico

5.- Tratar las reacciones de hipersensibilidad:

Antihistamínicos H1: difenhidramina 1 mg / kg hasta 50 mg IV adultos

Antihistamínicos H2: Ranitidina 1 mg/kg IV en niños ó 50 mg IV en adultos

Corticoides: metilprednisolona 1-2 mg / kg hasta 125 mg en adultos, IV

Epinefrina 0,01 mg / kg por vía subcutánea o endotraqueal (1: 10,000 epinefrina

0,01 mg

/ kg IV

6.- Valoración por psiquiatría en caso de intento suicida

7.- Medidas generales, tratamiento sintomático y de sostén

ELABORADO POR MÉDICO CITVER

