

Recibido: 11.01.2022 • Aceptado: 07.11.2022

Palabras clave: Fluoroquinolonas, antibacterianos, anticancerígenos, antivirales, antifúngicos.

Desarrollo e importancia de las fluoroquinolonas como agentes terapéuticos

SOCORRO LEYVA RAMOS

sleyva@uaslp.mx

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, UASLP

HIRAM HERNÁNDEZ LÓPEZ

hiram_hdez@hotmail.com

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS, UAZ

Las fluoroquinolonas son antibióticos sintéticos ampliamente utilizados en la práctica clínica por sus actividades como agentes antimicrobianos, antifúngicos, antivirales y anticancerosos. Las variaciones estructurales de las quinolonas han permitido la formulación hasta la fecha de cuatro generaciones de estos fármacos; por lo que resulta interesante continuar modificándolos para generar derivados cada vez más potentes que generen menos efectos colaterales y con propiedades farmacocinéticas adecuadas para su uso en la medicina.



Imagen: <https://www.fotopix.es/foto>

El fenómeno de la resistencia contra los antibióticos continúa latente e incrementa conforme el tiempo avanza, por lo que es urgente enfrentar esta problemática, tanto en el ámbito nacional como global. Tal como lo dijo el doctor Hanan Balkhy, subdirector de la Organización Mundial de la Salud: “El fracaso persistente en el desarrollo, manufactura y distribución efectiva de los nuevos antibióticos alimenta, aún más, el impacto de la resistencia antimicrobiana y amenaza nuestra capacidad de tratar con éxito las infecciones bacterianas” (2021).

Por lo anterior, han surgido diversas estrategias como la generación de nuevos antibióticos para combatir a los

microorganismos causantes de las enfermedades que aquejan a la salud humana. Entre ellos se encuentra la familia de las fluoroquinolonas. Su desarrollo inició a partir del ácido nalidíxico, obtenido de manera accidental en la década de 1960, un hallazgo valioso para el tratamiento de enfermedades derivadas del tracto urinario. Sin embargo, posteriores transformaciones estructurales en el esqueleto de la quinolona (como también se le conoce a la fluoroquinolona) permitieron que esta familia de antibióticos se utilice no sólo para el tratamiento de bacterias, sino también para diversos padecimientos importantes para conservar la salud pública.

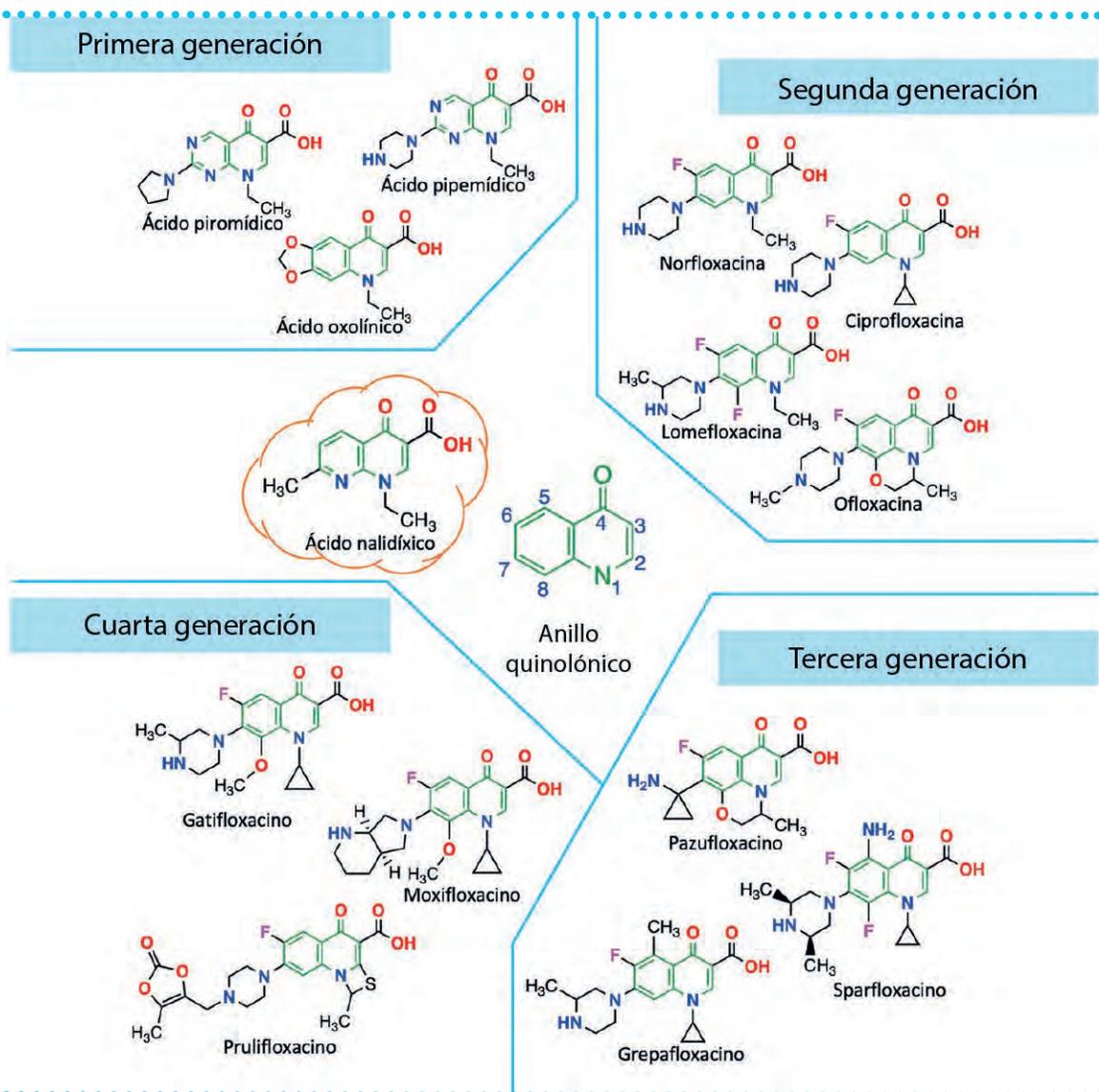


Figura 1. Principales fármacos de cada generación de las fluoroquinolonas

Breve historia de las fluoroquinolonas

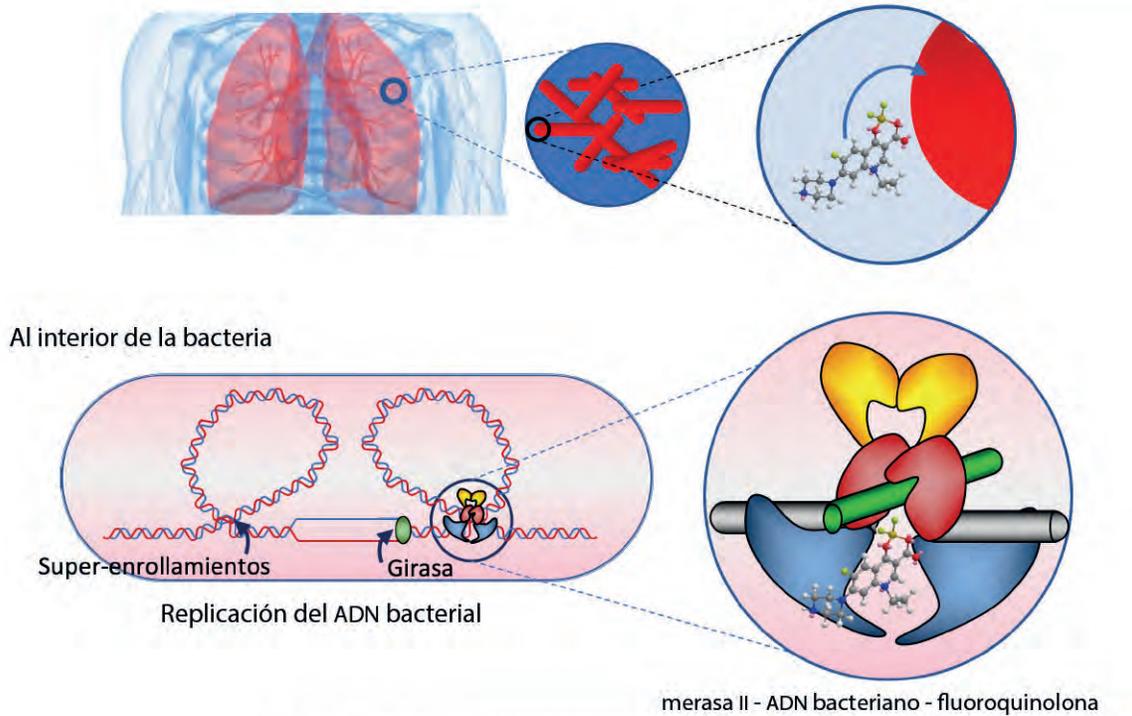
Como se mencionó, la primera quinolona producida fue el ácido nalidíxico, utilizado clínicamente a principios de la década de 1960 para infecciones del tracto urinario. A partir de entonces, cambios en la estructura quinolínica han mejorado las propiedades farmacocinéticas de estos compuestos, obteniendo diversos derivados con el paso del tiempo. Por ejemplo, a principios de 1970 se generaron los ácidos oxolínico, piromídico y pipemídico (primera generación). Mientras que en la década de 1980, la obtención de la ciprofloxacina (CIP) y la norfloxacina (NFX) marcó un punto importante en las modificaciones de la estructura molecular; desde de entonces adoptaron el nombre de fluoroquinolonas.

La presencia del átomo de flúor en la quinolona ayudó a la CIP y a la NFX a ingresar al interior de las bacterias de una forma más sencilla y actuar en contra de ellas con mayor eficacia. Además, les aumentó su solubilidad en agua comparada con la primera generación, así fue posible

una administración vía oral. Derivado de esta propiedad física, la CIP y la NFX se distribuyeron en todo el cuerpo humano, por lo que su uso no se limitó a enfermedades del tracto urinario, sino también a vías respiratorias, piel, tendones y articulaciones; de esta manera se constituyeron las quinolonas de segunda generación.

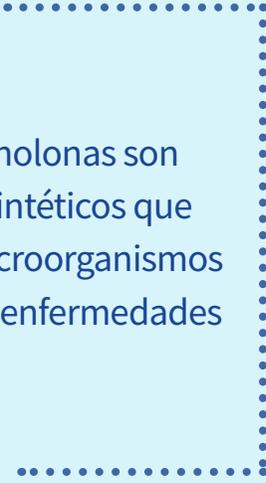
Tras dicho avance y debido a la rápida aparición de la resistencia bacteriana contra las fluoroquinolonas, surgió la necesidad de desarrollar compuestos que presentaran mayor potencia antibacteriana, fue así como se obtuvieron la levofloxacina y la esparfloxacina, los fármacos más reconocidos de la tercera generación en 1990. Después, las fluoroquinolonas sintetizadas a finales de 1990 y principios del año 2000, moxifloxacina y trovafloxacina (cuarta generación), presentaron la potencia necesaria para combatir las cepas resistentes, así como microorganismos clasificados como anaerobios y, sobre todo, las micobacterias que según la OMS son clasificados como microorganismos importantes para combatir y erradicar.

La fluoroquinolona ingresa al interior de la bacteria



Complejo: topoisomerasa II - ADN bacteriano - fluoroquinolona

Figura 2.
Modo de acción de las fluoroquinolonas en las bacterias



Las fluoroquinolonas son antibióticos sintéticos que combaten microorganismos causantes de enfermedades

Actualmente, una gran variedad de enfermedades son tratadas con quinolonas, como infecciones del tracto urinario, renales, de la piel, pélvicas, transmisión sexual, prostatitis bacteriana, bronquitis crónica, neumonía adquirida en la comunidad y dentro del hospital; por lo que esta basta lista posiciona a la familia de las fluoroquinolonas como fármacos de uso común en la práctica clínica.

¿Qué convierte a las fluoroquinolonas tan atractivas para su uso clínico?

Las fluoroquinolonas son un grupo quimioterapéutico sintético, numeroso y químicamente heterogéneo. Su principal actividad al interior de las bacterias se basa en evitar la continuidad de la replicación del ADN, así es como impiden la multiplicación bacteriana y con ello detienen el avance de la enfermedad. Para asegurar la integridad tanto del ADN original, como de la copia a realizar, existen las enzimas, que son macromoléculas encargadas de monitorear el proceso de copiado mediante la verificación en la integridad de la cadena (topología) y así lograr que las bacterias se multipliquen. Para dar paso a la replicación es necesario separar las dos cadenas que conforman el ADN, cuando esto ocurre, se observa la formación de superenrollamientos a cada extremo del ADN separado. Las topoisomerasas se encargan de liberar la tensión provocada por los superenrollamientos, de este modo permiten un rompimiento transitorio de la doble cadena de ADN y con ello aseguran el éxito de la replicación (Leyva-Ramos y Leyva-Ramos, 2008; Ezelarab *et al.*, 2018).

Las fluoroquinolonas, al ingresar al citoplasma bacteriano, inhiben la actividad de esta enzima a través de la formación del complejo fluoroquinolona-ADN bacteriano-enzima; este proceso interrumpe la replicación del ADN y en consecuencia provoca una muerte rápida de la bacteria.

Aunque el blanco principal de las fluoroquinolonas son las topoisomerasas (enzimas indispensables en la síntesis del ADN bacteriano), también se ha observado la capacidad de inhibir a la ADN girasa, macromolécula encargada de separar las dos cadenas del ADN. Por tal motivo, la acción de las fluoroquinolonas como antibacterianos se ha clasificado con acción en bacterias Grampositivas inhibiendo las Topoisomerasa IV y la ADN girasa en Gramnegativas. Lo anterior permitió en un principio utilizarlas como fármacos con una alta selectividad para combatir sólo a las bacterias dejando a las células humanas intactas.

En años recientes, las fluoroquinolonas también han presentado actividad sobre la Topoisomerasa II en microorganismos fúngicos y algunos parásitos; así como actividad inhibitoria de las ADN Topoisomerasas II α ó II β humanas en células cancerígenas, puesto que dichas enzimas se encuentran sobreexpresadas para promover el rápido crecimiento y división celular.

Por lo que es necesario realizar un mayor estudio en los efectos probables en las células humanas, debido al posible incremento de especies reactivas de oxígeno o decremento en la producción de proteínas en la mitocondria.

Efecto no antibiótico de las fluoroquinolonas

Los científicos de Pfizer fueron los primeros en reconocer a las fluoroquinolonas como agentes anticancerígenos; sin embargo, no fue hasta que se elaboró el vosaroxin (vovrelaxin[®]), el primer derivado de fluoroquinolona, que fue aceptado formalmente como agente anticancerígeno y, posteriormente, la levofloxacina (Sharma *et al.*, 2020). Su efectividad se ha adjudicado a la interacción con las topoisomerasas humanas II α ó II β , pero también a la alta capacidad de intercalarse entre las hebras del ADN evitando su separación y la futura replicación (Hawtin *et al.*, 2010).

Otra estrategia utilizada para combatir el cáncer se deriva de la notable capacidad de las fluoroquinolonas para unirse a metales como magnesio, oro, plata, rutenio, cobre, cobalto, zinc, boro, entre muchos otros. Por ejemplo, los complejos fluoroquinolona-rutenio tienen una fuerte unión con el ADN, lo que conlleva a una toxicidad en la línea celular de cáncer cérvico uterino HeLa; mientras que en SiHa y Caski, mismo cáncer pero diferente línea celular, disminuye la propagación celular al utilizar la fluoroquinolona-Boro (Hernández-López *et al.*, 2019).

A pesar de que en la mayoría de los casos es posible determinar el mecanismo de las fluoroquinolonas, existen actividades quimioterapéuticas no específicas que permiten utilizarlas en diferentes microorganismos patógenos, como fungicidas (Leyva-Ramos y Hernández-López, 2017). También se emplean como antivirales el Elvitegravir[®], fármaco usado contra el VIH con quinolona, capaz de inhibir el virus evitando que se integre el ADN viral fabricado al ADN de la célula humana (Wang *et al.*, 2019). Así como actuar en contra del virus del papiloma humano (VPH), virus de la hepatitis C (HCV) y citomegalovirus humano (HCMV), virus que pertenece a la misma familia que la de la varicela y la mononucleosis infecciosa.

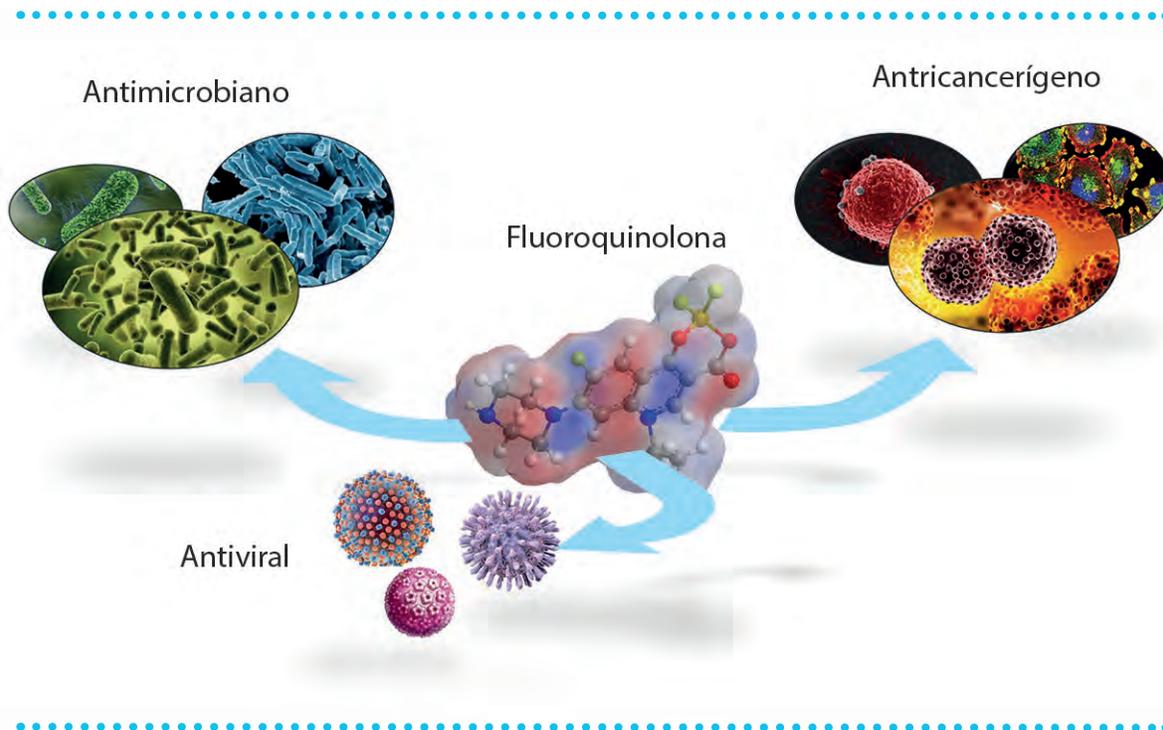


Figura 3.
Actividad de las fluoroquinolonas en diversos ámbitos biológicos

Doctora en Química por la Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP. Actualmente es profesora investigadora en la Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP y desarrolla el proyecto "Síntesis y caracterización espectroscópica de nuevas quinolonas tricíclicas".



Además, existen ejemplos de las quinolonas empleadas como agentes antiinflamatorios, donde las manifestaciones como rubor, dolor, fiebre e hinchazón son mitigadas por la inhibición de las citocinas que se producen en grandes cantidades como respuesta a estímulos celulares nocivos. La ozenoxacina es una quinolona no fluorada, muy recomendada para el tratamiento de acné inflamatorio como agente externo, así como la nadifloxacin (Tabara *et al.*, 2020).

La frecuencia en el uso de las fluoroquinolonas en Estados Unidos de América, comparado con otros antibióticos, no ocupa los primeros lugares de prescripción de antibióticos de acuerdo con los reportes publicados en los Centros para el Control y prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) publicado en el 2020. En Canadá el uso intrahospitalario de las fluoroquinolonas se redujo a casi el 50 por ciento en el número de dosis aplicadas para el 2016.

No obstante, el panorama de los antibióticos en México es muy distinto, ya que no se cuenta con un registro adecuado para la emisión de prescripciones médicas.

A pesar de que la prescripción de antibióticos se ha restringido en los últimos años, aún no hay un correcto control sobre la cantidad de prescripciones médicas emitidas diariamente; sin embargo, un estudio realizado por Ramiro Sánchez-Huesca publicado en la revista *Antibiotics* en el 2020, señala que es posible determinar la frecuencia de uso de las fluoroquinolonas comparadas con otros antibióticos de forma indirecta, esto mediante el registro de las ventas de los medicamentos. Un ejemplo de ello sucede en la Ciudad de México, donde la prescripción de medicamentos la encabezan la quinolonas con un 28 por ciento, la ciprofloxacina y levofloxacina son las de mayor prevalencia, seguido de las penicilinas (23 por ciento), cefalosporinas (17 por ciento),

macrólidos (10 por ciento), lincosamidas (9 por ciento) y sulfonamidas (4 por ciento). Por tanto, los derivados de quinolonas tienen una posición importante en el mercado farmacéutico, ya que estos compuestos exhiben muy diversas actividades biológicas utilizándose ampliamente en la práctica clínica.

En conclusión, estos fármacos son de primordial importancia para la investigación y el diseño de nuevos compuestos químicos con actividad biológica, ya que pueden ser la solución a una amplia gama de infecciones de tracto genitourinario, gastrointestinal, respiratorio, piel, tejidos blandos, esto significaría una mejoría en la calidad y expectativa de vida del ser humano. **UP**

Referencias bibliográficas:

- Ezelarab H. A. A., Abbas S. H., Hassan H. A. y Abuo-Rahma G. E. A. (2018). Recent updates of fluoroquinolones as antibacterial agents. *Archiv der Pharmazie: Chemistry in Life Sciences*, 351(9): e1800141.
- Leyva, S. y Leyva, E. (2008). Fluoroquinolonas. Mecanismos de acción y resistencia, estructura, síntesis y reacciones fisicoquímicas importantes para propiedades medicinales. *Boletín de la Sociedad Química de México*, 2(1), pp. 1-13.
- Leyva-Ramos, S. y Hernández-López, H. (2017). Fluoroquinolonas: Perspectivas no antibacterianas. *Revista Española de Quimioterapia*, 30 (1), pp. 1-8.
- Sharma, P. C., Goyal, R., Sharma, A., Sharma, D., Saini, N., Rajak, H., Sharma, S. y Thakur, V. K. (2020). Insights on fluoroquinolones in cancer therapy: chemistry and recent developments. *Materials Today Chemistry*, 17, [100296]. <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2020.100296>
- Wang, R., Xu, K. y Shi, W. (2019). Quinolone derivatives: Potential anti-HIV. Agent-development and application. *Archiv der Pharmazie: Chemistry in Life Sciences*, 352(9), e1900045.