

Editorial

Desfluoroquinolonas frente a fluoroquinolonas

J.A. García-Rodríguez y N. Gutiérrez Zufiaurre

Departamento de Microbiología, Hospital Universitario, Paseo San Vicente 108, 37007 Salamanca

Desde la síntesis en 1962 del ácido nalidíxico (1), considerado como la primera quinolona con actividad antibacteriana, este grupo de antimicrobianos ha experimentado un desarrollo espectacular, especialmente en los últimos años, favorecido por varios factores: a) la posibilidad no sólo de modificar su estructura básica, sino también de realizar sustituciones en seis de las posiciones de sus anillos, excepto en la posición 3 (radical carboxilo) y en la 4 (radical oxo); b) la necesidad, ante la aparición de fenómenos de resistencia, de nuevas moléculas activas frente a este tipo de aislamientos; c) la pobre actividad intrínseca que las moléculas clásicas presentaban frente a microorganismos grampositivos (solucionada en gran medida por el desarrollo de nuevas fluoroquinolonas, como levofloxacin y moxifloxacin), anaerobios y atípicos; y d) la mejora de las propiedades farmacocinéticas de muchos de estos antimicrobianos.

Hasta el momento, todas las quinolonas con actividad antimicrobiana se sintetizaban a partir de una estructura básica con un grupo carboxilo en posición 3 y un radical oxo en posición 4 (sustituciones fundamentales para la actividad antimicrobiana) (2). Además se estipulaba que un átomo de flúor unido al carbono de la posición 6 de la molécula, cuya presencia aumenta de 5 a 100 veces su actividad intrínseca, es necesario para la inhibición de la DNA girasa y la penetración celular. Por ello, la gran mayoría de las quinolonas desarrolladas recientemente se engloban dentro

del grupo de las quinolonas fluoradas (levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin, gemifloxacin). Sin embargo, el estudio más profundo de la relación estructura-actividad de las quinolonas permite afirmar que la ausencia del átomo de flúor no disminuye necesariamente su actividad, aunque su presencia en posición 8 es necesaria para una buena actividad frente a grampositivos (3). Así, se han sintetizado nuevas moléculas que carecen de este átomo en posición 6 (4). Entre las quinolonas sin este átomo, las denominadas desfluoroquinolonas han mostrado una elevada actividad intrínseca frente a la mayoría de microorganismos gramnegativos, grampositivos, anaerobios y atípicos. Estos nuevos antimicrobianos, como ocurre con el resto de las quinolonas, deben su actividad antimicrobiana a las sustituciones que presentan en las posiciones 1, 7 y 8. Aunque se están sintetizando y estudiando numerosas desfluoroquinolonas (PGE 9262932, PGE 9509924, PGE 4175997) (5), el garenoxacin (BMS 284756, T-3118ME) es la que está más próxima a su comercialización.

El garenoxacin (1-ciclopropilo-8-difluorometoxi-7-((1R)-(1 metil-2,3-dihidro-1H-5-isidolil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-carboxi-quinolona) se encuentra en fase III para todas las indicaciones y posiblemente será aceptado por la FDA a finales de este año.

Puesto que se trata de una quinolona, su mecanismo de acción es el mismo que el de éstas, aunque al parecer presenta una mayor afinidad por la DNA girasa tanto en gram-

negativos como en grampositivos, incluido *Streptococcus pneumoniae* (6, 7). Además, los estudios de selección de resistencia en este microorganismo, en comparación con las fluoroquinolonas (moxifloxacino, levofloxacino y ciprofloxacino), muestran una menor probabilidad de seleccionar mutantes resistente (8).

Los estudios revisados sobre actividad *in vitro* revelan que el garenoxacino tiene una actividad similar o ligeramente inferior a la del ciprofloxacino frente a *Enterobacteriaceae*, si bien las CMI para prácticamente todas las enterobacterias fueron iguales o inferiores a 4 mg/l. El garenoxacino alcanza esta concentración plasmática (9). Del mismo modo, muestra buena actividad frente a bacilos gramnegativos no fermentadores, aunque contra *Pseudomonas aeruginosa* y *Burkholderia* spp. la actividad de ciprofloxacino es entre cuatro y ocho veces superior (10). No obstante, frente a *Stenotrophomonas maltophilia* y *Acinetobacter* spp. la actividad es similar a la de ciprofloxacino y levofloxacino.

Lo más relevante de esta nueva molécula es su excelente actividad frente a microorganismos grampositivos. Así, el garenoxacino es dos veces más activo que el moxifloxacino y de ocho a 32 veces más que el ciprofloxacino y el levofloxacino frente a *Staphylococcus aureus*, tanto sensible como resistente a la meticilina (11). Frente a *S. pneumoniae*, su actividad es superior a la de otras quinolonas, incluido el moxifloxacino (CMI₉₀ de 0,06 mg/l en aislamientos resistentes a la penicilina) (12).

La actividad frente a *Enterococcus faecalis* es superior a la de otras quinolonas activas frente a grampositivos (levofloxacino y moxifloxacino), pero no es mejor que éstas contra *Enterococcus faecium* (11).

Finalmente, el garenoxacino muestra una excelente actividad frente a la gran mayoría de microorganismos anaerobios (*Clostridium* spp., *Bacteroides* grupo *fragilis* y *Peptostreptococcus*) (13) y de patógenos atípicos (*Legionella pneumophila*, *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp.) (9). Cabe destacar su excelente actividad contra *Chlamydia pneumoniae*, *C. psittaci* y *C. trachomatis*, superior a la de moxifloxacino y levofloxacino (9, 14).

La actividad demostrada de esta nueva quinolona, similar a la del moxifloxacino pero superior a la de otras quinolonas comercializadas, dio lugar al estudio de diversos parámetros importantes, como sus propiedades farmacocinéticas y su toxicidad. El garenoxacino presenta unas características farmacocinéticas similares a las de otras quinolonas: una alta biodisponibilidad oral, con una farmacocinética lineal e independiente del tiempo, una semivida de eliminación muy prolongada (13 a 16 horas) (15), fijación a proteínas del 75% a 80% (16), y una elevada penetración

intracelular (ligeramente superior a la de ciprofloxacino) (17). En la actualidad se ha sugerido que los cocientes AUC/CMI y C_{max}/CMI son parámetros predictivos de respuesta clínica (superior a 100 y a 8-10, respectivamente) (18). Los estudios experimentales en animales realizados con garenoxacino muestran que ambos son mayores que para otras quinolonas en infecciones causadas por *S. aureus* y *S. pneumoniae* (19, 20). Todas estas propiedades farmacocinéticas permiten la administración oral y una dosificación única de 400 mg/día y, por tanto, una comodidad en su administración similar a la de nuevas quinolonas fluoradas como el moxifloxacino.

Por último, los estudios experimentales realizados en ratones y perros jóvenes muestran que, aunque el garenoxacino alcanza concentraciones entre dos y cuatro veces superiores a las de otras fluoroquinolonas como el norfloxacino y el ciprofloxacino en el líquido sinovial y el cartílago articular, presenta menos condrotoxicidad que éstas (9, 21-23), por lo que, si los estudios en humanos no aportan datos en contra, podría ser una alternativa terapéutica para el tratamiento de las infecciones en niños.

En resumen, la excelente actividad *in vitro* frente a grampositivos (especialmente *S. pneumoniae*) y atípicos, su baja capacidad de seleccionar resistencias, sus características farmacocinéticas y su baja toxicidad, podrían permitir en un futuro próximo el empleo de desfluoroquinolonas para el tratamiento, fundamentalmente, de infecciones de las vías respiratorias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leshner, G.Y., Forelich, E.D., Gruet, M.D., Bailey, J.H., Brundage, R.P. 1,8-Naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agents. *J Med Pharm Chem* 1962; 5: 1063-1068.
2. Domagala, J.M. Structure-activity and structure-side effects relationships for the quinolone antibacterial. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33: 685-706.
3. Balkovec, J.M., Black, R., Hammond, M.L., Heck, J.V., Zambias, R.A., Abruzzo, G. Potent non-6-fluorosubstituted quinolone antibacterials: Synthesis and biological activity. *J Med Chem* 1992; 35: 198-200.
4. Ledoussal, B., Almstead, J.K., Flaim, C.P. Novel fluoroquinolone, structure-activity, and design of new potent and safe agents. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco 1999.
5. Barry, A.L., Fuchs, P.C., Brown, S.D. *In vitro* activities of three non-fluorinated quinolones against representative bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1923-1927.
6. Lawrence, L.E., Wu, P., Gouveia, K.E. y cols. The inhibition and selectivity of bacterial topoisomerases by BMS-284756 and its analogues. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 195-201.
7. Wu, P., Lawrence, L.E., Kenneth, L., Denblyker, K., Barret, J.F. Mechanism of action of the des-F(6) quinolone BMS-284756 measured by supercoiling inhibition and cleavable complex assays. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3660-3662.

8. Clark, C.L., Nagai, K., Davies, T.A. y cols. *Single and multistep selection study of the antipneumococcal activity of BMS-284756 compared to ciprofloxacin, levofloxacin, trovafloxacin and moxifloxacin.* Clin Microbiol Infect 2002; 8: 373-380.
9. Fung-Tomc, J.C., Minassian, B., Kloek, B. y cols. *Antibacterial spectrum and activity of the desfluoroquinolone BMS-284756.* Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 3351-3356.
10. Howard, W., Biedenbach, D.J., Jones, R.N. *Comparative antimicrobial spectrum and activity of the desfluoroquinolone BMS 284756 (T-3118) tested against nonfermentative gramnegative bacilli.* Clin Microbiol Infect 2002; 8: 340-344.
11. Bassetti, M., Dembry, L.M., Farrel, P.A., Callan, D.A., Andriole, V.T. *Antimicrobial activities of BMS-284756 compared with those of fluoroquinolones and β -lactams against grampositive clinical isolates.* Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 234-238.
12. Pankuch, G.A., Nagai, K., Davies, T.A., Jacobs, M.R., Appelbaum, P.C. *Antipneumococcal activity of BMS 284756 compared to those of six other agents.* Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 251-254.
13. Hoellman, D.B., Kelly, L.M., Jacobs, M.R., Appelbaum, P.C. *Comparative antianaerobic activity of BMS 284756.* Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 589-592.
14. Donati, M., Pollini, G.M., Sparacino, M., Fortugno, M.T., Laghi, E., Cevenini, R. *Comparative in vitro activity of garenoxacin against Chlamydia spp.* J Antimicrob Chemother 2002; 50: 407-410.
15. Gajjar, D. *Safety, tolerability and pharmacokinetics of intravenous BMS-284756 in healthy subjects.* 41th Interscience Conference on Antimicrobial Agents of Chemotherapy, Chicago, Illinois, 2001; A-44: 8.
16. Stewart, C. *Safety, tolerability and pharmacokinetics of intravenous BMS-284756, a novel des-F(6)-fluoroquinolone, following 28 days of once daily oral dosing in healthy subjects.* 41th Interscience Conference on Antimicrobial Agents of Chemotherapy, Chicago, Illinois, 2001; A-46: 8.
17. Kolek, B., Warr, G., Bonner, D., Fung-Tomc, J. *Intracellular penetration and bactericidal activity of the novel des-fluoro(6) quinolone, BMS 284756.* J Antimicrob Chemother 2001; 48: 445-446.
18. Craig, W. *Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing in mice and men.* Clin Infect Dis 1998; 26: 1-12.
19. Wise, R., Gee, T., Marshall, G., Andrews, J.M. *Single dose pharmacokinetics and penetration of BMS 284756 into an inflammatory exudate.* Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 242-244.
20. Takahata, M., Yamada, H., Morita, T. y cols. *Evaluation of T-3118ME (BMS 284756), a new des-F(6)-quinolone, for treatment of meningitis caused by penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae in rabbits.* Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1760-1765.
21. Hayashi, K., Todo, Y., Hamamoto, S. y cols. *T-3118, a novel des-F(6)-quinolone: Synthesis and in vitro activity.* 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents of Chemotherapy, Toronto 1997. F-158.
22. Nagai, A., Miyazaki, M., Morita, T. y cols. *Comparative articular toxicity of garenoxacin, a novel quinolone antimicrobial agent in juvenile beagle dogs.* J Toxicol Sci 2002; 27: 219-228.
23. Kappel, E.M., Shakibaei, M., Bello, A., Stahlmann, R. *Effects of the des-F(6)-quinolone garenoxacin (BMS-284756), in comparison to those of ciprofloxacin and ofloxacin, on joint cartilage in mature rats.* Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 3320-3322.