

Revisión

Relación entre estructura, actividad y efectos adversos de las quinolonas

N. Gutiérrez-Zufiaurre

Departamento de Microbiología, Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Pº San Vicente 108, 37007 Salamanca

INTRODUCCIÓN

La primera revisión sobre la relación entre estructura y actividad de las quinolonas fue realizada en 1977 por Albrecht estudiando los derivados del ácido nalidíxico (1). Esta molécula, sintetizada en 1962 por Leshner y cols. (2), fue considerada como la primera quinolona, a pesar de ser una 4-naftiridona. Puesto que en su estructura presenta varias características que mantienen la mayor parte de los nuevos derivados que están basados en un ácido 4-oxo-3-carboxílico, se le considera el precursor de las quinolonas. Su limitado espectro de actividad (únicamente frente a algunos microorganismos gramnegativos), las bajas concentraciones alcanzadas en sangre y tejidos tras su administración oral (3), y la alta tendencia a seleccionar resistencias restringieron su empleo al tratamiento de las infecciones urinarias.

Las primeras 4-quinolonas, derivadas del ácido nalidíxico y con estructuras similares, fueron el ácido pipemídico (piridopirimidina), el ácido oxolínico, la flumequina y el cinoxacino (cinolona), y como su predecesor se emplearon para el tratamiento de las infecciones urinarias por gramnegativos (4).

En la década de 1980 se observó que la presencia de un anillo piperacínico en posición 7 y la presencia de un átomo

de flúor en posición 6 del doble anillo mejoran la absorción oral y la actividad antimicrobiana (5). Surgen así las fluoroquinolonas, derivadas de naftiridinas o de quinolinas. Desde entonces y hasta el momento actual el número de moléculas sintetizadas llega a 10.000, derivadas de cualquiera de las estructuras básicas que conforman el grupo de las quinolonas. Muchas de ellas se han empleado con éxito y seguridad para el tratamiento de las infecciones tanto urinarias como sistémicas, pero otras han mostrado efectos secundarios graves que han obligado a su abandono.

En razón de esta variabilidad química podemos definir las quinolonas como antimicrobianos formados por un anillo heteroaromático bicíclico que combina el núcleo β piperidona, ácido carboxílico y un anillo aromático (naftiridina, quinolina, cinolina o piridopirimidina). Son, por tanto, un grupo de moléculas químicamente muy heterogéneas, pero que se comportan como bioisómeros (Fig. 1). Todas las quinolonas que se han venido utilizando en clínica son de origen sintético.

ESTRUCTURA QUÍMICA DE LAS QUINOLONAS

El nombre genérico de quinolona se ha establecido y generalizado para favorecer su comparación, dado que to-

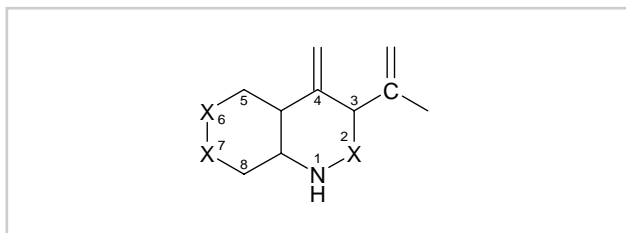


Figura 1. Estructura básica de las quinolonas.

das tienen un mismo mecanismo de acción, pero de forma estricta sólo son quinolonas las derivadas de la 4-oxoquinolona o 4-quinolona.

Clásicamente, desde un punto de vista químico todas las quinolonas sintetizadas se engloban en cuatro grupos: 4-oxo-naftiridinas o 4-naftiridonas, 4-oxoquinolinas o 4-quinolonas, 4-oxocinolinas o 4-cinolonas, y 4-oxopiridopirimidinas o 4-pirididonas. De todas, aquellas derivadas de 4-cinolinas o 4-piridopirimidinas no han sido desarrolladas puesto que tanto la presencia de un nitrógeno en posición 2 de las 4-cinolinas como el nitrógeno en posición 6 en las 4-piridopirimidonas, que impide la fluoración, dan lugar a una notable reducción de la actividad. En los últimos años se ha desarrollado un nuevo grupo químico, las 2-piridonas, bioisómeros de las quinolonas, en las cuales el nitrógeno de la posición 1 sustituye al carbono entre las posiciones C4 y C5 (Fig. 2) (6).

El desarrollo de estos antimicrobianos se ha visto favorecido no sólo por la posibilidad de modificar su estructura básica sino también por la posibilidad de sustituciones en seis posiciones, todas salvo la 3 (un radical carboxilo) y la 4 (un radical oxo). Todas estas modificaciones van a dar lu-

gar a variaciones en la actividad de las quinolonas frente a microorganismos y a modificaciones en las propiedades farmacocinéticas, la toxicidad y las interacciones con otros fármacos. De esta forma y por su fácil síntesis se han desarrollado miles de moléculas, aunque con la gran mayoría de ellas no se ha seguido investigando por problemas de toxicidad o porque no aportan ventajas sustanciales sobre las existentes.

RELACIÓN ENTRE ESTRUCTURA Y ACTIVIDAD

Aunque se han realizado numerosos estudios sobre la relación entre estructura y actividad, y entre estructura y efectos secundarios, de estos antimicrobianos (7-10), el conocimiento más detallado de los mecanismos de resistencia a las fluoroquinolonas (11) obliga a revisar de nuevo la influencia de los diferentes radicales en la actividad antimicrobiana. Se pretende, por tanto, hacer una revisión de la relación entre las distintas partes de la estructura y su función, especialmente en la actividad antimicrobiana y someramente en la farmacocinética, la toxicidad y las interacciones con otros fármacos.

Las sustituciones en las distintas posiciones podemos clasificarlas en constantes, habituales y variables. Las sustituciones constantes son las que definen al grupo. Son habituales aquellas en que las opciones de cambio son escasas, generalmente dos. Éstas son las posiciones X2 y X6, y en ambos casos es un nitrógeno o un carbono unido a un átomo o un radical muy pequeño. En R1, R5, R7 y X8 las posibilidades de sustitución han sido mayores, particularmente en R7; son las sustituciones variables. De todas ellas, las que afectan a N1 y R7 son esenciales, mientras que las del carbono 5 y las del átomo en posición 8 son, aunque importantes, accesorias, particularmente las del carbono 5 (Fig. 1).

Aunque algunas propiedades antibacterianas se pueden asociar con algunos de los radicales, hay que pensar que la molécula actúa en conjunto, por lo que las diversas sustituciones variables pueden actuar de forma positiva o negativa entre sí en cuanto a actividad antibacteriana, farmacocinética, toxicidad y perfil de interacciones (Tablas 1 y 2).

Sustituciones en las posiciones 3 y 4

Las posiciones 3 y 4 deben ser un grupo carboxilo (CO-OH) y un oxígeno, respectivamente, puesto que son esenciales para el transporte al interior de la bacteria y para la unión de las topoisomerasas. Es el lugar en que las quino-

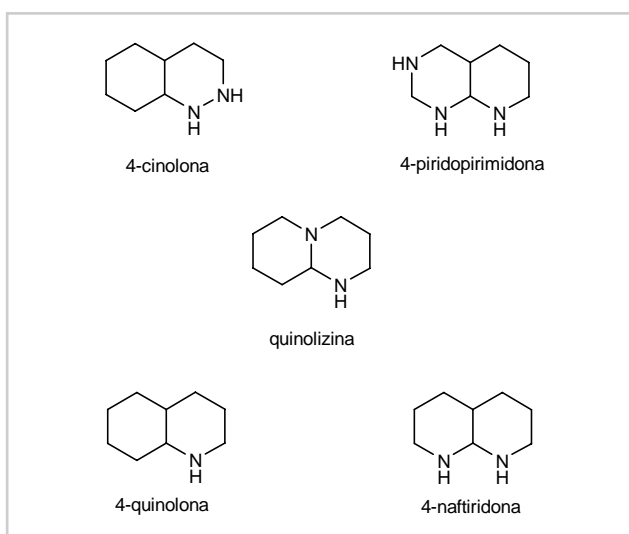
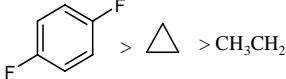
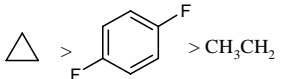
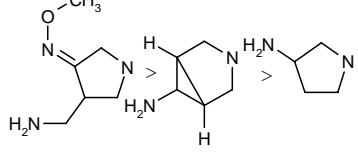
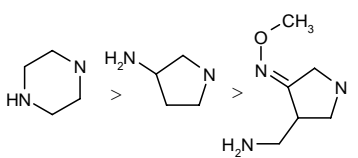
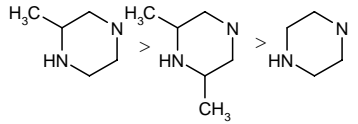
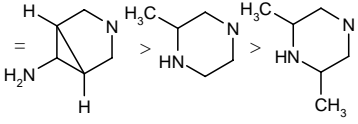


Figura 2. Clasificación química de las quinolonas.

Tabla 1. Influencia de los distintos sustituyentes en la actividad antimicrobiana.

		Grampositivos	Gramnegativos	Anaerobios	Atípicos
R ₂		H	H	H	H
R ₆ ^a		H-F-NH ₂	F	H	H
R ₅		H ^b	NH ₂ >OH>CH ₃ >>F,Cl,OC ₃	-	-
R ₈	C	Cl>F>OCH ₃ >H	H=CH ₃ =OCH ₃ -	-	-
	N ^c	-	-	-	-
X ₁	C			-	-
	N				
R ₇				-	-
					

^aDesfluoroquinolonas y 6-amino-8 metil quinolonas mejoran su actividad frente a grampositivos, anaerobios y microorganismos atípicos (12-17, 20, 21).

^bLa mayor parte de las quinolonas presentan un átomo de hidrógeno unido al carbono de la posición 5.

^cEl átomo de nitrógeno impide la presencia de radicales

lonas se unen al calcio, magnesio, hierro, etc., y determinan una disminución en su absorción (7).

Sustituciones en la posición 2

Una sustitución habitual se produce en la posición 2, que está íntimamente ligada al lugar de unión a las topoisomerasas (R3 y R4), por lo que los radicales deben ser de pequeño volumen, ya que la presencia de radicales voluminosos inhibiría el acceso al lugar de fijación (7, 9). Se ha probado un carbono unido a un hidrógeno (C-H), un nitrógeno, o un átomo de azufre (no desarrollados) (7). La primera de las sustituciones es mejor y es la que presentan la práctica totalidad de las quinolonas. La sustitución por un nitrógeno se ha empleado en cinoxacino (4-cinolona), aunque éste determina menor actividad y por tanto no se ha desarrollado.









Sustituciones en la posición 6

En posición 6 puede existir un nitrógeno, que no admite sustitución, o un carbono, que permite la introducción de

otro radical, que debe ser pequeño. La presencia de un átomo de flúor unido al carbono de la posición 6 mejora de cinco a cien veces la actividad intrínseca de la molécula y ha dado lugar a las llamadas fluoroquinolonas. Éstas son, por tanto, derivados fluorados del ácido 3-carboxílico de la 4-quinolona o de la 4-naftiridona, ya que en el caso de las piridopirimidinas el nitrógeno en esta posición impide la fluoración, con la consiguiente disminución de la actividad (7). En este grupo se incluirían el ácido pipemídico y el ácido piromídico.

Actualmente están en desarrollo nuevas quinolonas que presentan un átomo de hidrógeno en posición 6 en lugar del átomo de flúor; son las llamadas desfluoroquinolonas (12). Como en las fluoroquinolonas, los distintos sustituyentes en las posiciones 1, 7 y 8 van a ser los determinantes de su actividad antimicrobiana. Entre ellas, la molécula más desarrollada es BMS-284756 (garenoxacino). Esta quinolona (13), no obstante, presenta dos átomos de flúor incorporados en un difluorometilo en el radical 8 (CHF₂). Tienen el mismo espectro de actividad que las fluoroquinolonas clásicas, aunque son ligeramente menos activas frente a microorganismos gramnegativos (14). Sin embargo,

Tabla 2. Radicales presentes en las quinolonas más importantes.

		R ₅			R ₈				R ₁					R ₇						
		H	CH ₃	NH ₂	H	CH ₃	F	Cl	CH ₃ CH ₃	△	FCH ₂ CH ₂									
Antimicrobiano																				
4-QUINOLONAS	Ác. pipemídico	×							×					×						
	Pefloxacinó	×			×				×					×						
	Norfloxacinó	×			×				×					×						
	Lomeloxacinó	×					×		×						×					
	Fleroxacinó	×					×				×					×				
	Ciprofloxacino	×			×					×				×						
	Clinafloxacino	×						×		×								×		
	Gatifloxacino	×				×				×									×	
	Moxifloxacino	×				×				×										×
	Sitafloxacino	×						×						×				×		
	Grepafloxacino		×		×					×						×				
	Esparfloxacino			×			×			×							×			
Temafloxacino	×			×								×			×					
4-NAFTIRIDONAS	Ác. nalidíxico	×							×											
	Enoxacino	×							×					×						
	Tosufloxacino	×										×						×		
	Trovafloxacino	×										×								×
	Gemifloxacino	×								×									×	

*Sitafloxacino presenta un radical 3-amino-4-ciclohexil pirrolidinil.

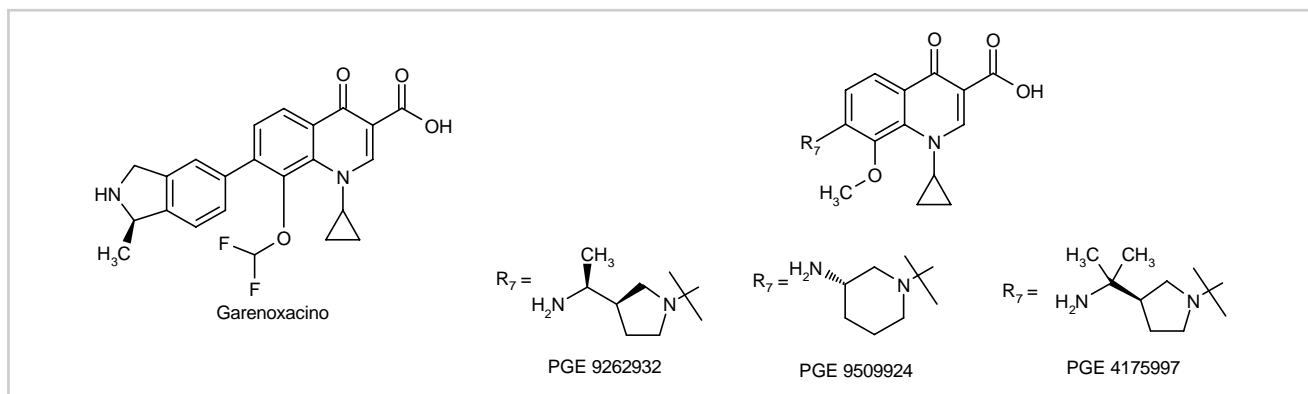


Figura 3. Nuevas quinolonas no fluoradas. Su actividad se ve modificada por la presencia de radicales, sobre todo en R7.

muestran mayor actividad frente a grampositivos (superior que moxifloxacino), incluido *Streptococcus pneumoniae* resistente al ciprofloxacino (15, 16) y *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Además, BMS-284756 es activo frente a la mayor parte de los anaerobios, superando la actividad de moxifloxacino, y frente a la mayoría de los microorganismos intracelulares (*Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma* spp.), *Neisseria gonorrhoeae* y *Borrelia burgdorferi* (16, 17). Otras quinolonas no fluoradas (18, 19) muestran un espectro similar (PGE 9262932, PGE 9509924, PGE 4175997) (Fig. 3). T-3912 es también una quinolona no fluorada que muestra buena actividad, fundamentalmente frente a grampositivos. Se trata de una 1-ciclopropil-8-metil-7-(5-metil-6-metilamino-3-piridinil)-4-oxo-1,4-dihidro-3-carboxiquinolona que presenta una actividad de 4 a 16 veces superior a otras como levofloxacino u ofloxacino frente a microorganismos grampositivos, como *S. aureus* resistente a la meticilina y *S. pneumoniae* (20).

Otro grupo de agentes con nuevos sustituyentes en esta posición son los 6-amino, 8-metilquinolonas, que aumentan su actividad frente a grampositivos (21). De todas ellas, la presencia de una tetrahidroisoquinolina en C7 parece ser lo más útil de las 6-aminoquinolonas, con actividad de cuatro a cien veces mayor que ciprofloxacino, y de igual modo la actividad va a depender también de la presencia de unos u otros radicales en las posiciones C7 y C8 (21, 22).

Por lo tanto, como ocurre con las fluoroquinolonas, la actividad de las desfluoroquinolonas y de las 6-aminoquinolonas va a depender, en gran parte, de los sustituyentes en las posiciones variables, influyendo éstas de igual modo que en el caso de las quinolonas clásicas.

En cuanto a las sustituciones variables, podríamos hablar de unas posiciones esenciales en la actividad y las propiedades farmacocinéticas (R1 y R7), y de unas sustituciones accesorias que corresponderían a los radicales R5 y X8.

Sustituciones en la posición 5

Los sustituyentes en R5 posiblemente influyan alterando la configuración estérica de la molécula, afectando a su actividad (23), aunque está fuertemente influenciada por las sustituciones en otras posiciones porque la mayoría de las clásicas (ciprofloxacino, ofloxacino) y nuevas quinolonas (clinafloxacino, gemifloxacino, gatifloxacino, sitafloxacino) presentan un átomo de hidrógeno en esta posición. De mayor a menor actividad, la presencia de un grupo amino (esparfloxacino), hidroxilo o metilo (grefafloxacino) incrementa la actividad frente a grampositivos (7, 24) y también frente a *Toxoplasma gondii* (25). Por el contrario, la presencia de radicales voluminosos (grupo metoxi o átomo halógeno) disminuye notablemente la actividad intrínseca de la molécula (7), posiblemente por interacción con las posiciones 4 y 3. Sin embargo, no todas las modificaciones que han mostrado eficacia *in vitro* reflejan un aumento de actividad *in vivo* (7).

Sustituciones en la posición 8

Los posibles radicales en R8 van a influir también en la configuración estérica de la molécula (23), lo cual puede implicar un cambio en la afinidad de la quinolona por una u otra topoisomerasa, probablemente debido a que el cambio de configuración afecta al acceso del antimicrobiano a la enzima o a los lugares de unión del DNA. Los diferentes sustituyentes en posición 8 van a afectar también a la actividad frente a anaerobios, a la farmacocinética, a la fototoxicidad y a la genotoxicidad de la molécula. En posición X8 puede existir un carbono (4-quinolonas) o bien un nitrógeno (4-naftiridonas), no pudiendo en este último caso añadir radicales, pues todas las valencias del nitrógeno están ocupadas. En las 4-quinolonas, la presencia de un átomo de cloro (si-

tafloxacino y clinafloxacino) o de flúor (esparfloxacino) aumenta la actividad frente a anaerobios, pero aumenta también la fototoxicidad (7), lo que ha condicionado el abandono o la suspensión de su comercialización. La presencia de un grupo metoxi o metilo (moxifloxacino y gatifloxacino) mejora la actividad frente a grampositivos y anaerobios, incluso aunque éstos sean resistentes a las antiguas fluoroquinolonas, y aumenta el poder bactericida frente a *Escherichia coli* resistente a las quinolonas y *Mycobacterium tuberculosis* (26). Son radicales habituales el hidrógeno (ciprofloxacino, norfloxacino) o un nitrógeno integrado en el ciclo de las naftiridonas (tosufloxacino, enoxacino, trovafloxacino y gemifloxacino). Estas dos últimas quinolonas van a ser activas frente a grampositivos influidos por los cambios en C7.

Además, la presencia de uno u otro radical en C8 parece determinar qué topoisomerasa es la diana principal de cada quinolona, al menos en los grampositivos. La presencia de un hidrógeno (ciprofloxacino) o bien de un puente N1 y C8 (benzoxacinas, ofloxacino y levofloxacino) confiere mayor afinidad por la topoisomerasa IV, lo cual se ha estudiado sobre todo en el neumococo (27). Por el contrario, la presencia de un átomo de cloro o flúor va a determinar una mayor afinidad por la DNA girasa (esparfloxacino) (28). Las 4-naftiridonas y las 8-metoxiquinolonas (gatifloxacino y moxifloxacino) mejoran la actividad antimicrobiana en general, posiblemente debido a la afinidad tanto por una como por otra topoisomerasa, lo que explicaría que aunque la cepa mostrase doble cambio en las dos topoisomerasas mantuvieran su eficacia clínica a pesar de que las CMI se elevaran ligeramente (29-31). Por otro lado, tanto la presencia del nitrógeno en X8 como el grupo metoxi o metilo disminuyen notablemente la posibilidad de selección de cepas resistentes a partir de cepas silvestres, no así un átomo halogenado (32). Recientemente se ha descrito que la presencia de un grupo metoxi junto con un radical voluminoso en C7 previene la aparición de cepas resistentes en *S. aureus* (33).

Otros sustituyentes posibles, como un grupo etilo o radicales de mayor longitud, dan lugar a un descenso en la actividad antimicrobiana de la molécula.

Sustituciones en la posición 1

Las sustituciones en la valencia libre del nitrógeno de la posición 1 son variables, pero esenciales, en la actividad antimicrobiana y en las características farmacocinéticas, y controlan la interferencia con la teofilina. Forma parte del complejo DNA-enzima (23). Las primeras quinolonas (áci-

do nalidíxico, ácido pipemídico) presentaban un grupo etilo, fluorado en el caso de fleroxacino. Otras etilquinolonas son norfloxacino, pefloxacino, enoxacino y lomefloxacino. Posteriormente, la adición de grupos más voluminosos dio lugar a un aumento de la actividad antimicrobiana, tanto frente a grampositivos como a gramnegativos. Un grupo ciclopropilo mejora la actividad frente a los gramnegativos. La mayoría de las quinolonas desarrolladas presenta este radical: ciprofloxacino, esparfloxacino, grepafloxacino, clinafloxacino, moxifloxacino, gatifloxacino y gemifloxacino. Sitafloxacino, además, tiene un flúor unido al ciclopropilo (34).

Tosufloxacino, trovafloxacino y temafloxacino (7) presentan un 2,4-difluorofenilo que aumenta la actividad frente a grampositivos, sobre todo frente a *S. pneumoniae*, debido a que el grupo 2,4-difluorofenilo desempeña un papel importante en la expresión del efecto postantibiótico y el efecto bactericida (35).

Otros radicales darían lugar a un menor número de enlaces al complejo DNA-enzima y, por tanto, a un descenso de la actividad antimicrobiana (36).

Finalmente, la presencia de un ciclopropilo, o mejor de un radical *tert*-butilo asociado con un metoxi en C8, aumenta la actividad frente a las micobacterias (37).

Sustituciones en la posición 7

Las sustituciones en 7, al igual que las realizadas en 1, son variables pero esenciales. Esta posición interactúa directamente con la DNA girasa o topoisomerasa IV. Así mismo, son importantes en la farmacocinética y, en relación con las interacciones, controlan la de la teofilina y la fijación a los receptores GABA (7). Está bien establecido que la presencia de grupos heterocíclicos nitrogenados de cinco o seis átomos se corresponde con una mayor actividad antimicrobiana. Los más comunes son las aminopirrolidinas (cinco átomos), piperacinas (seis átomos) o los azabicyclos derivados de la aminopirrolidina. En general, la presencia de una aminopirrolidina (clinafloxacino, gatifloxacino, sitafloxacino) mejora la actividad frente a grampositivos, mientras que una piperacina (ciprofloxacino, norfloxacino, ofloxacino) mejora la actividad frente a gramnegativos (38). Los metil derivados (CH_3 -) de piperacinas (esparfloxacino, grepafloxacino, levofloxacino) o aminopirrolidinas (gatifloxacino) también mejoran la actividad frente a grampositivos (39), aumentan la solubilidad y determinan una semivida de eliminación más prolongada (40).

El gemifloxacino presenta un 3-aminometil y una 4-metiloximipirrolidina. La presencia del grupo metilo me-

jora la actividad frente a grampositivos, aunque la disminuye frente a gramnegativos (41). Por otro lado, la presencia de un radical tan voluminoso (oximino-) va a afectar negativamente a las propiedades farmacocinéticas de la molécula. La presencia de este anillo de cinco átomos asociado a un grupo metilo en el grupo oximinopirrolidina tiene un efecto sinérgico en la actividad antimicrobiana (42), condiciones que reúne la molécula de gemifloxacino.

La última de las modificaciones en la cadena lateral de C7 es la presencia de un segundo anillo fusionado a la pirrolidina. Éste es el caso de moxifloxacino (diazabicyclo) y trovafloxacino (azabicyclo). Ambos mejoran la actividad sobre grampositivos (43).

Recientemente se ha comunicado que la adición de radicales voluminosos en C7 parece conferir protección frente a la resistencia mediada por bombas de flujo externo, posiblemente como resultado del aumento de hidrofobicidad de la molécula (44), como demuestra el hecho de que moxifloxacino no ve alterada su actividad en presencia de reserpina (44-46). También la presencia de estos radicales disminuye la probabilidad de selección de mutaciones en cepas silvestres, junto con los cambios (29) en X8, y además aumenta la actividad frente a anaerobios (38). Otro fenómeno relacionado con el radical en C7 es que va a influir, como el radical en C8, en determinar la diana principal de la quinolona, al menos en *S. pneumoniae*, ya que para moxifloxacino la diana principal va a ser la DNA girasa (44, 47).

Por tanto, se puede concretar que la mejor sustitución en C7 para aumentar la actividad frente a gramnegativos es la piperacina, después las aminopirrolidinas (clinafloxacino), les siguen las amino-metil-oximino-pirrolidinas (gemifloxacino) y los azabicyclos, seguidos de 3-metil-piperacinas (gatifloxacino) y finalmente las dimetilpiperacinas (esparfloxacino) (43).

En los grampositivos, en cambio, la presencia de moléculas cíclicas de cinco átomos, aminometiloximopirrolidinas, mejora la actividad con respecto a la presencia de azabicyclos, y éstos mejoran la de las aminopirrolidinas. En cuanto a los sustituyentes cíclicos de seis átomos, el más activo es el anillo 3-metil-piperacina (gatifloxacino, grepafloxacino, lomefloxacino, temafloxacino), seguido del anillo 3,5-dimetil-piperacina (esparfloxacino) y 4-metil-piperacina (ofloxacino, levofloxacino), y por último el anillo piperacínico (ciprofloxacino, norfloxacino).

Al anillo quinolona se le puede condensar otro anillo entre las posiciones 1 y 8, como es el caso de ofloxacino y levofloxacino. Aparecen así las benzoxacinas. Desde un punto de vista estructural, este anillo puede considerarse como

una unión de un metilo en N1 y un grupo metoxi en 8, dando lugar a una oxacina. En este caso la actividad es ligeramente menor que la de un ciclopropilo frente a gramnegativos, aunque la forma L-isómera de ofloxacino (levofloxacino) mejora notablemente la actividad frente a los grampositivos (48). Es necesario, por tanto, en la relación entre estructura y actividad, valorar la isomería de las moléculas, ya que muchas quinolonas son mezclas racémicas.

Otras moléculas de quinolonas

Recientemente (6) se ha desarrollado una nueva clase de moléculas denominadas 2-piridonas. Este grupo de moléculas son bioisómeros de las quinolonas, naftiridonas y benzoxacinas, producidas por el cambio del nitrógeno de la posición 1 al carbono situado entre C4 y C5 (49). De este modo se originan piridopirimidinas, quinolicinas y bioisómeros de ofloxacino, respectivamente. De todas ellas, las moléculas más estudiadas son las derivadas de las quinolonas (oxoquinolicinas), puesto que las piridopirimidinas (derivadas de las naftiridonas), a pesar de mostrar excelente actividad *in vitro*, no dan buenos resultados en modelos experimentales *in vivo* (Fig. 4) (50).

Las 2-piridonas muestran mayor afinidad por las topoisomerasas tipo II, DNA girasa y topoisomerasa IV que las quinolonas, aunque, al igual que éstas, la afinidad es mayor por la DNA girasa en gramnegativos y por la topoisomerasa IV en grampositivos (51).

El cambio en el nitrógeno de la posición 1 renumera el doble anillo heterocíclico, de tal manera que la posición 5 pasa a 6, la 6 a 7, la 7 a 8 y la 8 a 9. Esta sustitución aumenta la actividad *in vitro* e *in vivo* (ratones) frente a microorganismos grampositivos, incluyendo *S. aureus* resistente a la meticilina y aquellos resistentes al ciprofloxacino. El resto de las sustituciones de los derivados de las 2-piridonas son similares a las de las fluoroquinolonas, tales como un ciclopropilo en R1, un metilo o metoxi en R8 (R-9 oxoquinolicinas), o un anillo de cinco o seis átomos en R-7 (R-8 oxoquinolicinas). En general, la presencia de un anillo de cinco átomos en esta posición (pirrolidinil) aumenta la actividad antimicrobiana en relación a la misma sustitución en las 4-quinolonas. La presencia de un OH, NH₂ o metilo en cualquiera de estos anillos de la posición R7 mejora la actividad frente a grampositivos (mayor con el grupo amino). La presencia de anillos bicíclicos en esta posición mejora igualmente la actividad frente a gramnegativos y grampositivos (49); y a diferencia de las 4-quinolonas, la adición de un radical metilo o halógeno en posición 9 (R8 de las quinolonas) no mejora la actividad respecto a la pre-

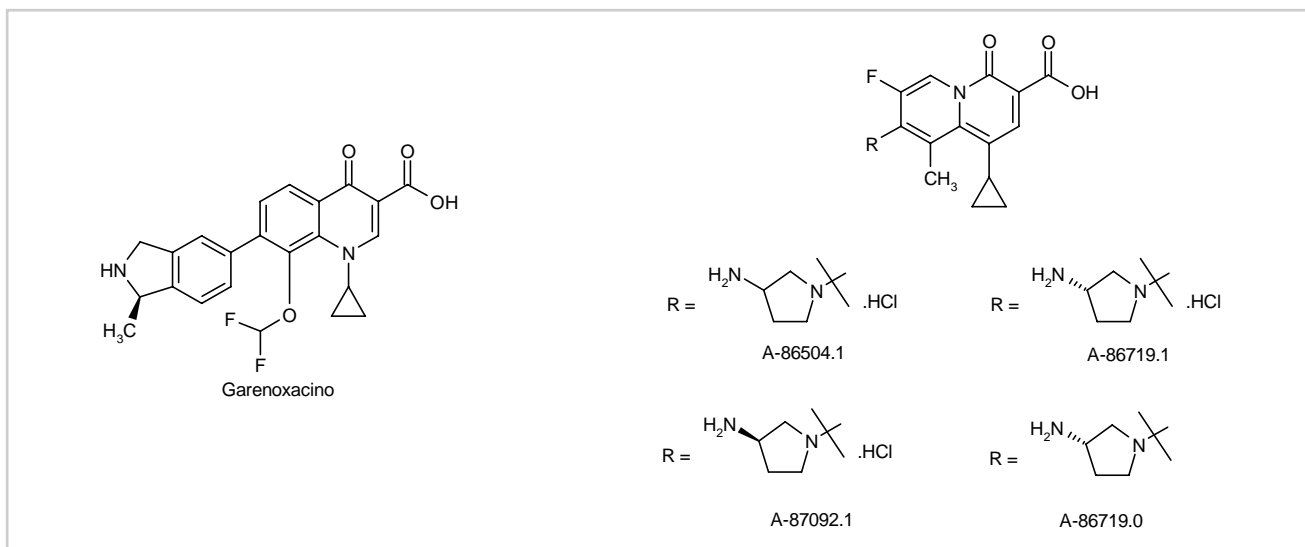


Figura 4. 2-piridonas: nuevas moléculas incluidas en la familia de las quinolonas. Su actividad se ve modificada por la presencia de radicales, sobre todo en R7.

sencia de otros radicales (50), si bien cualquiera de los radicales mejora la actividad de las quinolonas frente a *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* resistente a quinolonas y enterococos (50).

Desde 1994 se han sintetizado numerosas 2-piridonas. La primera fue ABT719 (8-(3(S)-aminopirrolidinil-1-ciclopropilo-7-fluoro-9-metil-4H-4-oxo-quinolicina-ácido-3-carboxílico), seguida de A-84,066 en 1995 y A-101,211 y A-183,604 en 1997. Posteriormente, en 1998, se sintetizaron dos nuevas moléculas (A-170-568 y A-165753) que, a diferencia de ABT719, presentan un ciclopropilo unido al anillo pirrolidinil, lo cual aumenta su actividad frente a grampositivos e incluso frente a enterococos resistentes a la vancomicina (52, 53). Tienen buena actividad frente a gramnegativos (semejante a ciprofloxacino), grampositivos (mayor que trovafloxacino), bacterias intracelulares y anaerobios (mayor que trovafloxacino), tanto *in vitro* como en estudios experimentales en ratones (54).

Resumen

Resumiendo todo lo comentado hasta ahora, se puede concretar que la presencia de un ciclopropilo en R1 y un metilo o metoxi en 8, o la presencia de un nitrógeno en X8, son los mejores sustituyentes, aunque a expensas de los radicales presentes en otras posiciones. Posiblemente, cualquiera de los tres cambios mencionados en 8 aumente el número de dianas en las topoisomerasas tipo II, lo que se traduciría en que se necesitarían dos o más mutaciones para ver reducida su eficacia clínica. Las variaciones en C7 son importantes para la eficacia clínica, ofreciendo una mayor activi-

dad aquellas que presentan radicales voluminosos (anillos de cinco o seis átomos con algún sustituyente en el anillo), así como menor probabilidad de selección de cepas resistentes o afectación por sistemas de flujo. Finalmente, el cambio del carbono entre C4 y C5 por un nitrógeno (2-piridonas), la adición de un radical metilo en C5 y el cambio del flúor de C6 por un átomo de hidrógeno [desfluoroquinolona] o por un grupo amino (6-aminoquinolonas) parecen ser eficaces y posiblemente van a propiciar la síntesis de nuevas moléculas.

RELACIÓN ENTRE ESTRUCTURA Y EFECTOS ADVERSOS

Para concluir esta revisión conviene citar, aunque someramente, que todas las sustituciones posibles en las distintas posiciones van a influir no sólo en la actividad antimicrobiana sino también en las diferentes propiedades farmacocinéticas de las moléculas y en los efectos adversos, algunas de las cuales son propias del grupo (presencia de la estructura 3-carboxilo 4-oxo) y otras específicas en relación a la estructura química de cada quinolona.

En general, las quinolonas son fármacos muy seguros, cuyos efectos secundarios adversos más frecuentes son leves, y pueden utilizarse por vía oral o parenteral, permitiendo así la terapia secuencial.

El estudio de la relación entre estructura y efectos adversos ayuda a explicar algunas diferencias entre las fluoroquinolonas. Las alteraciones digestivas (las más frecuentes, 2% a 20%) (55) y la artropatía (1%) (56) no parecen tener

relación con las modificaciones químicas de las distintas moléculas. Sin embargo, la cristalluria, las alteraciones neurológicas y la fototoxicidad sí están muy relacionadas con estas modificaciones (7, 57).

Sustituciones en la posición 1

Siguiendo el mismo esquema, se puede hablar de efectos adversos debidos a modificaciones en las diferentes posiciones y efectos adversos de grupo. Así, los radicales unidos al nitrógeno de la posición 1 van a influir en la interacción con las xantinas y en la genotoxicidad de las quinolonas. La presencia de radicales pequeños y lineales (ciclopropilo o etilo) aumenta la interacción con las xantinas, pero si el sustituyente es un fluoroetilo (fleroxacino) o un 2,4-difluorofenilo (temafloxacino) disminuye el grado de interacción en un 10% a 25% en comparación con el ciclopropilo. Del mismo modo, la presencia de un ciclopropilo implica moléculas con mayor citotoxicidad, seguidas de aquellas que presentan un *tert*-butilo, un 2,4-difluorofenilo y finalmente un grupo etilo (10). Sin embargo, la presencia de otros radicales en otras posiciones va a aumentar o disminuir los efectos potenciales de estas sustituciones.

Sustituciones en la posición 8

Los cambios en X8 están relacionados con la genotoxicidad, con la interacción con los antiinflamatorios no esteroideos y con las xantinas en menor medida que los cambios en C7, y fundamentalmente con la fototoxicidad. Los derivados 1,8-naftiridonas interfieren más el metabolismo de las xantinas que aquellos que presentan derivados voluminosos en C8. El radical que resulta más genotóxico es C-F, seguido, por orden, de C-Cl, C-OCH₃, N, C-CF₃ y C-H. La mayor fototoxicidad se ha demostrado en las quinolonas que tienen un grupo halogenado en C8. Los efectos de fototoxicidad más frecuentes ocurren cuando en C8 hay un flúor (lomefloxacino, esparfloxacino y fleroxacino), disminuyendo notablemente con otros radicales en posición C8, tales como un grupo metoxi. De esta forma se puede determinar un orden decreciente de toxicidad de las quinolonas (10) en función del radical en esta posición: C-F ≥ C-Cl > N > CH > CF₃ > C-OR.

Sustituciones en las posiciones 2 y 6

No se han descrito efectos secundarios relacionados con el radical en posición 2 ni con el flúor de la posición 6.

Sustituciones en las posiciones 3 y 4

La presencia del ácido carboxílico en C3 y del grupo oxo en posición 4 influye en el hecho de que las quinolonas quelan algunos cationes, como Ca²⁺, Mg²⁺ y Fe²⁺, y por tanto todos aquellos fármacos o compuestos que contengan estos cationes tienden a disminuir su absorción oral, pudiendo conducir a fracasos en el tratamiento (58). Puesto que este efecto se debe a la estructura base de las quinolonas, la interacción con metales se produce con todas ellas (59).

Sustituciones en la posición 5

Los diferentes radicales en C5 van a afectar en la inducción de fototoxicidad (7) y genotoxicidad. La fototoxicidad se produce por un fenómeno dependiente del oxígeno, de tal forma que cuando la quinolona se excita con luz ultravioleta, en ocasiones, libera radicales libres tóxicos para la célula humana. La presencia de un grupo metilo (grefloxacino) aumenta la fototoxicidad, seguido de un hidrógeno (ciprofloxacino) y finalmente de un grupo amino (esparfloxacino), siempre en relación con el sustituyente en C8 (7).

Las posiciones que más van a influir en la presencia o no de efectos secundarios van a ser los radicales de C7 y X8.

Sustituciones en la posición 7

La acción directa (7, 60) sobre el SNC (1% a 2%) se debe a una interferencia con los receptores GABA, y la acción indirecta se debe a la interacción con otros fármacos. Todos estos efectos (cefaleas, alteraciones del ritmo del sueño, alteraciones del humor, vértigo e incluso convulsiones) se han relacionado con la unión de las fluoroquinolonas, especialmente por el radical en C7, a los receptores gabaérgicos cerebrales, bloqueando así la unión del GABA. Las quinolonas que más antagonizan con el GABA son las que presentan moléculas de menor tamaño en C7: piperacinas (ciprofloxacino, norfloxacino) y pirrolidinas (tosufloxacino, clinafloxacino) (57). Cabe destacar que las quinolonas con radicales más voluminosos (piperacinas o pirrolidinas sustituidos) tienen menor antagonismo con el GABA (7). Este efecto antagónico depende también de la penetración en el tejido nervioso y probablemente esté ligado al grado de lipofilia o lipofobia de los distintos radicales (7). Por otro lado, se discute la posible implicación en la etiopatogenia de las convulsiones de la hipomagnesemia producida por el efecto quelante de la quinolona (61, 62). También el radical en C7 confiere genotoxicidad a la molécula,

de tal forma que el anillo pirrolidinil es más citotóxico que el anillo piperacínil, y éstos más que los anillos con alguna sustitución en su estructura (10, 63).

Las alteraciones dermatológicas (eritema, urticaria, prurito, erupción; 0,5% a 3%) se han descrito (55) prácticamente con todas las quinolonas, posiblemente debido a reacciones alérgicas, fenómenos de fotosensibilidad o por liberación de histamina, en relación con aquellas moléculas que presentan un grupo alquilo en el anillo piperacínil, lo que sugiere que el causante más directo de este efecto es el sustituyente en C7 (64).

Otro de los efectos relacionados con el sustituyente en C7 es la interacción con algunos antiinflamatorios no esteroideos y sus metabolitos. Con ciertas quinolonas esta interacción puede aumentar de 100 a 300 veces. Las fluoroquinolonas que no presentan sustituciones en el anillo piperacínil (ciprofloxacino, enoxacino y norfloxacino) muestran mayor interacción con los antiinflamatorios no esteroideos, mientras que aquéllas con una cadena alquilada en el anillo piperacínil y un anillo pirrodinil muestran una interacción mínima (57).

Por último, la interacción de las xantinas y las quinolonas está relacionada también con la naturaleza de la cadena lateral en C7. Los radicales pequeños y lineales incrementan esta relación, mientras que los más voluminosos la disminuyen (7).

Otros efectos secundarios

La cristaluria y la nefrotoxicidad son efectos raramente causados por cualquier quinolona. En general, tanto la presencia de grupos alquilo en C7 (CF, CCl, CCF₃) como en C8 mejora la solubilidad en agua (65), mientras que la presencia de radicales con grupos amino favorece la aparición de cristaluria.

Se han descrito casos de hipotensión, taquicardias (0,1%), síncope o migraña tras la administración oral de quinolonas (57, 66). También se ha observado el alargamiento del espacio QT, especialmente con esparfloxacino y grepafloxacino (3%) a dosis relativamente bajas (67) y con ciprofloxacino a dosis más altas. De cualquier forma, la prolongación del espacio QT suele ser pequeña (10-11 milisegundos), siendo sólo extraordinariamente superior a 500 milisegundos.

Se han descrito otros efectos secundarios, tales como elevación de las transaminasas (2% a 3%) (60, 68), sobre todo con trovafloxacino (62), síndrome hemolítico urémico, disfunción hepatorenal y hemólisis, aunque excepcionalmente (temafloxacino).

BIBLIOGRAFÍA

- Albrecht, R. *Development of antibacterial agents of the nalidixic acid type*. Prog Drug Res 1977; 21: 9-104.
- 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.
- Ronald, A.R., Turck, M., Petersdorf, R.G. *A critical evaluation of nalidixic acid in urinary-tract infections*. N Engl J Med 1966; 275: 1081-1089.
- Read, R.C., Morrissey, I., Ambler, J.E. *Clinicians manual on respiratory tract infections and fluoroquinolones*. Science Press, London UK 2000.
- Koga, H., Itoh, A., Murayama, S., Suzue, S., Irikura, T. *Structure-activity relationships of antibacterial 6,7- and 7,8-disubstituted 1-alkyl-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids*. J Med Chem 1980; 23: 1358-1363.
- Li, Q., Chu, D.T., Claiborne, A. y cols. *Synthesis and structure-activity relationships of 2-pyridones: A novel series of potent DNA gyrase inhibitors as antibacterial agents*. J Med Chem 1996; 39: 3070-3088.
- Domagala, J.M. *Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials*. J Antimicrob Chemother 1994; 33: 685-706.
- Stein, G.E. *The 4-quinolone antibiotics: Past, present and future*. Pharmacotherapy 1988; 8: 301-314.
- Tillotson, G.S. *Quinolones: Structure-activity relationships and future predictions*. J Med Microbiol 1996; 44: 320-324.
- Lipsky, B.A., Baker, C.A. *Fluoroquinolone toxicity profiles: A review focusing on newer agents*. Clin Infect Dis 1999; 28: 352-364.
- Hooper, D.C. *Mechanisms of fluoroquinolone resistance*. Drug Resis Updates 1999; 2: 38-55.
- 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; F-544.
- Hayashi, K., Todo, Y., Hamamoto, S., Ojima, K., Yamada, M., Kito, T. *T-3811, a novel des-F(6)-quinolone: Synthesis and in vitro activity of 7-(isoindolin-5-yl) derivatives*. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto 1997; F-158.
- Fix, A.M., Pfaller, M.A., Biedenbach, D.J., Beach, M.L., Jones, R.N. *Comparative antimicrobial spectrum and activity of BMS284756 (T-3811, a desfluoroquinolone) tested against 656 Enterobacteriaceae, including preliminary in vitro susceptibility test comparisons and development*. Int J Antimicrob Agents 2001; 18: 141-145.
- Takahata, M., Mitsuyama, J., Yamashiro, Y. y cols. *In vitro and in vivo antimicrobial activities of T-3811ME, a novel des-F(6)-quinolone*. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1077-1084.
- Pankuch, G.A., Nagai, K., Davies, T.A., Jacobs, M.R., Appelbaum, P.C. *Antipneumococcal activity of BMS 284756 compared to six other agents*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 251-254.
- Fung-Tomc, J.C., Minassian, B., Kolek, B. y cols. *Antibacterial spectrum of a novel des-fluoro(6)-quinolone, BMS284756*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 3351-3356.
- 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.
- Lawrence, L.E., Wu, P., Fan, L. y cols. *The inhibition and selectivity of bacterial topoisomerases by BMS-284756 and its analogues*. J Antimicrob Chemother 2001; 48: 195-201.

20. Yamakawa, T., Mitsuyama, J., Hayashi, K. *In vitro and in vivo antibacterial activity of T-3912, a novel non-fluorinated topical quinolone.* J Antimicrob Chemother 2002; 49: 455-465.
21. Cecchetti, V., Fravolini, A., Lorenzini, M.C., Tabarrini, O., Terni, P., Xin, T. *Studies on 6-aminoquinolones: Synthesis and antibacterial evaluation of 6-amino-8-methylquinolones.* J Med Chem 1996; 39: 436-445.
22. Cecchetti, V., Fravolini, A., Lorenzini, M.C. y cols. *Chemometric methodologies in a quantitative structure-activity relationship study: The antibacterial activity of 6-aminoquinolones.* J Med Chem 1997; 40: 1698-1706.
23. Llorente, B., Leclerc, F., Cedergren, R. *Using SAR and QSAR analysis to model the activity and structure of the quinolone-DNA complex.* Bio Med Chem 1996; 4: 61-71.
24. Yoshida, T., Yamamoto, Y., Orita, H. y cols. *Studies on quinolone antibacterials. IV. Structure-activity relationships of antibacterial activity and side effects for 5- and 8-substitued and 5,8-disubstitued-7(3-amino-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropil-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid.* Chem Pharm Bull (Tokyo) 1996; 44: 1074-1085.
25. Kahn, A.A., Araujo, F.G., Brightly, K.E., Gootz, T.D., Remington, J.S. *Anti-Toxoplasma gondii activities and structure-activity relationships of novel fluoroquinolones related to trovafloxacin.* Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1783-1787.
26. Zhao, B.Y., Pine, R., Domagala, J., Drlica, K. *Fluoroquinolone action against clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis: Effects of a C-8 methoxy group on survival in liquid media and in human macrophages.* Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 661-666.
27. Jorgensen, J.H., Weigel, L.M., Ferraro, M.J., Swenson, J.M., Tenover, F.C. *Activities of newer fluoroquinolones against Streptococcus pneumoniae clinical isolates including those with mutations in the gyrA, parC, and parE loci.* Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 329-334.
28. Pan, X.S., Fisher, M.L. *Targeting of DNA gyrase in Streptococcus pneumoniae by sparfloxacin: Selective targeting of gyrase or topoisomerase IV by quinolones.* Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 471-474.
29. Davies, T.A., Pankuch, G.A., Dewasse, B.E., Jacobs, M.R., Appelbaum, P.C. *In vitro development of resistance to five quinolones and amoxicillin clavunate in Streptococcus pneumoniae.* Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1177-1782.
30. Pestova, E., Beyer, R., Cianciotto, N.P., Noskin, G.A., Peterson, L.R. *Contribution of topoisomerase IV and DNA gyrase mutation in Streptococcus pneumoniae for resistance to novel fluoroquinolones.* Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 2000-2004.
31. Fukuda, H., Kishii, R., Takei, M., Hosaka, M. *Contribution of the 8-methoxy group of gatifloxacin to resistance selectivity, target preference, and antibacterial activity against Streptococcus pneumoniae.* Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 1649-1453.
32. Dalhoff, A. *Comparative in vitro and in vivo activity of the C-8 methoxy quinolone moxifloxacin and the C-8 chlorine quinolone BAY y-3118.* Clin Infect Dis 2001; 32 (Suppl. 1): S16-S22.
33. Dalhoff, A. *The C-8 methoxy group of moxifloxacin decreases the propensity for quinolone resistance development in Staphylococcus aureus.* 37th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, Philadelphia 1999; Abstr. 102.
34. Nakane, T., Iyobe, S., Sato, K., Mitsuhashi, S. *In vitro antibacterial activity of DU-6859a, a new fluoroquinolone.* Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 2822-2826.
35. Mitsuyama, J. *Structures of existing and new quinolones and relationship to bactericidal activity against Streptococcus pneumoniae.* J Antimicrob Chemother 1999; 44: 201-207.
36. Morrissey, I., Hoshino, K., Sato, K. y cols. *Mechanism of differential activities of ofloxacin enantiomers.* Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 1775-1784.
37. Renau, T.E., Gage, J.W., Dever, J.A. y cols. *Structure-activity relationships of quinolone agents against mycobacteria: Effect of structural modifications at the 8 position.* Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 2363-2368.
38. Peterson, L.R. *Quinolone molecular structure-activity relationships: What we have learned about improving antimicrobial activity?* Clin Infect Dis 2001; 33 (Supl. 3): S180-S186.
39. Piddock, L.J., Jonhson, M., Ricci, V., Hill, S.L. *Activities of new fluoroquinolones against fluoroquinolone-resistant pathogens of the lower respiratory tract.* Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 2956-2960.
40. Boswell, F.J., Wise R. *Advances in the macrolides and quinolones.* Infect Dis Clin North Am 1998; 12: 647-670.
41. Hong, C.Y., Kim, Y.K., Nam, D.-H. y cols. *SB-265805 (LB20304a): Structure-activity relationship of the oxime-derivatized pyrrolidine. The importance of the oximinoalkyl group on in vitro antibacterial activity and pharmacokinetics.* 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego 1998; F-095.
42. Hong, C.Y., Kim, Y.K., Jang, J.H., Kim, M.Y. *SB-265805 (LB20304a): The synergistic effect of the methyloxime and amino-methyl groups of the C7-pyrrolidine on in vitro activity.* 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego 1998; F-096.
43. Appelbaum, P.C., Hunter, P.A. *The fluoroquinolones antibacterials: Past, present and future perspectives.* Int J Antimicrob Agents 2000; 16: 5-15.
44. Pestova, E., Millichap, J.J., Noskin, G.A., Peterson, L.R. *Intracellular targets of moxifloxacin: A comparison with other fluoroquinolones.* J Antimicrob Chemother 2000; 45: 583-590.
45. Beyer, R., Pestova, E., Millichap, J.J., Noskin, G.A., Peterson, L.R. *A convenient assay for estimating the possible involvement of efflux of fluoroquinolones by Streptococcus pneumoniae and Staphylococcus aureus: Evidence for diminished moxifloxacin, sparfloxacin and trovafloxacin efflux.* Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 798-801.
46. Davies, T.A., Kelly, L.M., Pankuch, G.A., Credito, K.L., Jacobs, M.R., Appelbaum, P.C. *Antipneumococcal activities of gemifloxacin compared to those of nine other agents.* Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 304-310.
47. Alovero, F.L., Pan, X.S., Morris, J.A., Manzo, R.H., Fisher, L.M. *Engineering the specificity of antibacterial fluoroquinolones: Benzenesulfonamide modifications at C-7 of ciprofloxacin change its primary target in Streptococcus pneumoniae from topoisomerase IV to gyrase.* Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 320-325.
48. Lister, P.D., Sanders, C.C. *Pharmacodynamics of levofloxacin and ciprofloxacin against Streptococcus pneumoniae.* J Antimicrob Chemother 1999; 43: 79-86.
49. Ma, Z., Chu, D.T., Cooper, C.S. y cols. *Synthesis and antimicrobial activity of 4-H-4-oxoquinolizines derivatives: Consequences of structural modifications at the C-8 position.* J Med Chem 1999; 42: 4203-4213.
50. Li, Q., Mitscher, L.A., Shen, L.L. *The 2-pyridone antibacterial agents: Bacterial topoisomerase inhibitors.* Med Res Rev 2000; 20: 231-293.

51. Blanche, F., Cameron, B., Bernard, F.X. y cols. *Differential behaviors of Staphylococcus aureus and Escherichia coli type II DNA topoisomerases*. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 2714-2720.
52. Nilius, A.M., Hensey-Rudloff, D.M., Almer, L.S. y cols. *Comparative in vitro antibacterial activity of A-170568.1, a novel 2-pyridone antibacterial agent*. 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego 1998; F-79.
53. Amiger, Y.-L., Chu, D.T.W., Fung, A.K.L. y cols. *The discovery of A-165753 and A-170568, two potent broad-spectrum antimicrobial agents*. 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego 1998; F-86.
54. Flamm, R.K., Vojtko, C., Ramer, N. y cols. *Comparative in vitro activity of A-86719.1, a novel bacterial DNA gyrase inhibitor*. 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington DC 1994; F-45.
55. Ball, P., Tillotson, G. *Tolerability of fluoroquinolone antibiotics: Past, present and future*. Drug Safety 1995; 13: 343-358.
56. Ribard, P., Kahn, M.F. *Rheumatological side-effects of quinolones*. En: Kahn, M.F. (Ed.). Baillière's clinical rheumatology: Drug induced rheumatic diseases. Baillière Tindall, London 1991; 175-191.
57. Bryskier, A., Chantot, J.F. *Classification and structure-activity relationships of fluoroquinolones*. Drug 1995; 49 (Suppl. 2): 16-28.
58. Lomaestro, B.M., Bailie, G.R. *Quinolone-cation interactions: A review*. DICP. Ann Pharmacother 1991; 25: 1249-1258.
59. Shentag, J.J., Nix, D.E. *Pharmacokinetics and tissue penetration of fluoroquinolones*. En: Sanders, E.W., Sanders, C.C. (Eds.). Fluoroquinolones in the treatment of infectious diseases. Physicians and Scientist Publ. Co., Glenview, IL 1990; 29-44.
60. Wolfson, J.S., Hooper, D.C. *Overview of fluoroquinolone safety*. Am J Med 1991; 91 (Suppl. 6A): 153S-161S.
61. Wagstaff, A.J., Balfour, J.A. *Grepafloxacin*. Drugs 1997; 53: 817-824.
62. Trovafloxacin (Trovan) package insert. Pfizer, New York 1998.
63. Fort, F.L. *Mutagenicity of quinolone antibacterials*. Drug Safety 1992; 7: 214-222.
64. Norrby, S.R. *Side effects of quinolones: Comparison between quinolones and other antibiotics*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991; 10: 378-383.
65. Rosen, T., Chu, D.T.W., Lico, I.M., Fernandes, P.B., Marsh, K., Shen, L. *Design, synthesis, and properties of (4S)-7-(4-amino-2-substituted-pyrrolinyl) quinolone-3-carboxylic acids*. J Med Chem 1988; 31: 1598-1611.
66. Christ, W., Lehnert, T., Ulbrich, B. *Specific toxicologic aspects of the quinolones*. Rev Infect Dis 1988; 10 (Suppl. 1): S141-S146.
67. Grepafloxacin (Raxar) package insert. Glaxo Wellcome, North Carolina 1997.
68. Halkin, H. *Advers effects of the fluoroquinolones*. Rev Infect Dis 1988; 10 (Suppl. 1): S258-S261.