

Uso adecuado de fluoroquinolonas: reduciendo los efectos adversos serios y la resistencia antibiótica.

Autor: Q.F. Juan Roldán Saelzer, PhD.

Revisor: Q.F. Carmen Gloria Lobos.

Las fluoroquinolonas y su utilidad clínica

Las fluoroquinolonas son antibióticos de amplio espectro que interfieren con la replicación del ADN bacteriano y ejercen actividad bactericida contra gérmenes Gram-negativos y Gram-positivos. Se usan hace más de 30 años para tratar determinadas infecciones bacterianas que, sin tratamiento, podrían propagarse y provocar graves consecuencias en el paciente^{1,2,3}.

Las fluoroquinolonas sirven para tratar eficazmente una amplia variedad de infecciones, incluyendo aquellas complicadas del tracto urinario, infecciones de la próstata, estómago y formas bacterianas de neumonía y otras infecciones respiratorias. Su formulación oral permite tratar de forma ambulatoria a pacientes con infecciones graves que, de otro modo, podrían requerir una hospitalización. Sin embargo, la utilidad que han demostrado puede haber llevado a los prescriptores a confiar en ellas más de lo conveniente⁴.

Los efectos adversos de las fluoroquinolonas y recomendaciones internacionales

Entre los efectos adversos comunes que las fluoroquinolonas pueden provocar se encuentran moles-

tias como náuseas, diarrea, dolor de cabeza, mareos, aturdimiento o dificultad para dormir⁵. Sin embargo, aunque con menor frecuencia, se les asocia con efectos adversos de mayor seriedad, que pueden tener consecuencias inaceptables para los pacientes.

Las fluoroquinolonas se han asociado con efectos secundarios incapacitantes y potencialmente permanentes en los tendones, músculos, articulaciones, nervios y sistema nervioso central, que incluso pueden ocurrir todos juntos en el mismo paciente⁵. Las reacciones adversas musculoesqueléticas y del sistema nervioso que son incapacitantes, de duración prolongada y potencialmente irreversibles, afectan a todas las quinolonas y fluoroquinolonas, constituyendo un efecto de clase⁶.

Se piensa que los mecanismos detrás de estos eventos adversos involucran propiedades no antimicrobianas de las fluoroquinolonas. Se ha demostrado que estos antibióticos inducen la degradación del colágeno y otros componentes estructurales de la matriz extracelular mediante la estimulación de la actividad de las metaloproteinasas de la matriz, reducen la producción de colágeno de novo e inducen el estrés oxidativo en las células tendinosas⁷.

En el último tiempo, más preocupaciones sobre los efectos secundarios de los medicamentos han llevado a diversas entidades regulatorias a emitir

nuevas advertencias sobre el uso de las fluoroquinolonas. En diciembre, la agencia estadounidense de medicamentos (FDA) anunció que, en casos raros, las fluoroquinolonas se han asociado a desgarros o rupturas en la zona del corazón, llamadas disecciones aórticas, las que pueden ser fatales. Cinco meses antes, en julio, la misma agencia actualizó la etiqueta de seguridad de las fluoroquinolonas para incluir advertencias más categóricas sobre efectos secundarios que afectan la salud mental, como dificultad de concentración, desorientación y pérdida de memoria. La misma actualización también puso sobre la mesa la preocupación por caídas en la glicemia que podrían llevar a un coma, especialmente en ancianos y en personas con diabetes⁴.

Por otra parte, estudios recientes en Estados Unidos han informado que, de cada 20 prescripciones por fluoroquinolonas, una se hizo en casos en que no se requería un antibiótico, y en otras cuatro se debió haber elegido un antibiótico diferente como primera opción⁴. En 2016, la FDA recomendó que las fluoroquinolonas no se debían usar para tratar infecciones sinusales, bronquitis e infecciones urinarias sin complicaciones, excepto en pacientes que no tuvieran otras opciones de tratamiento. Por ejemplo, se podrían administrar a personas alérgicas a la penicilina o en aquellas con ciertas infecciones bacterianas graves en las cuales su actividad bactericida y su amplio espectro, junto a la facilidad de administración, resultan convenientes. De acuerdo a la FDA, "en infecciones más simples, el riesgo es mayor que el beneficio"⁴.

Por ello, la FDA decidió transmitir las siguientes recomendaciones en torno a las fluoroquinolonas y al uso de antibióticos en general:

- Las fluoroquinolonas son antibióticos que funcionan al matar o detener el crecimiento de bacterias que pueden causar enfermedades. Al igual que otros medicamentos antibacterianos, las fluoroquinolonas no tratan las infecciones virales como los resfriados, la gripe o la bronquitis en personas por lo demás sanas.
- Los beneficios de los tratamientos con fluoroquinolonas superan los riesgos en el caso de infecciones graves, como la neumonía o las infecciones intraabdominales, causadas por bacterias susceptibles a ese antibiótico en particular.
- Para los pacientes con sinusitis bacteriana aguda, exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica o infecciones urinarias no complicadas, y que disponen de otras opciones de tratamiento, los riesgos que representa el uso de una fluoroquinolona superan los beneficios⁵.
A su vez, el PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) emitió las siguientes recomendaciones en octubre de 2018:
 - No utilizar fluoroquinolonas en las siguientes condiciones:
 - para tratar infecciones que podrían mejorar sin tratamiento o que no son graves (como infecciones de garganta);
 - para prevenir la diarrea del viajero o infecciones recurrentes del tracto urinario inferior (infecciones de la orina que no se extienden más allá de la vejiga);
 - para tratar a pacientes que han tenido efectos secundarios graves con una fluoroquinolona o quinolona;
 - para tratar infecciones leves o moderadamente graves, a menos que no se puedan usar otros medicamentos antibacterianos comúnmente recomendados para estas infecciones;
 - Las fluoroquinolonas deben usarse con precaución, especialmente en ancianos, pacientes con problemas renales, pacientes que han recibido un trasplante de órganos o pacientes que están siendo tratados con un corticosteroide sistémico. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de lesión en el tendón causada por fluoroquinolonas y quinolonas⁸.

Las fluoroquinolonas y el riesgo de disección aórtica

Un aneurisma aórtico es una dilatación anormal de la arteria aorta, que es la principal arteria del cuerpo, que, en algunas circunstancias, puede romperse o disecionarse. Esto puede provocar una hemorragia y, en casos graves, provocar la muerte¹.

En diciembre de 2018, la FDA de Estados Unidos informó que las fluoroquinolonas pueden aumentar la ocurrencia de eventos, raros pero graves, de rupturas o desgarros en la aorta. Estos desgarros, llamados disecciones aórticas, o rupturas de un aneurisma aórtico, pueden ocasionar un sangrado peligroso que puede llevar a la muerte. Estos eventos se han reportado con fluoroquinolonas para uso sistémico, tanto de administración oral como parenteral³.

La FDA informó haber revisado, además de los casos recibidos a través de su sistema de vigilancia, cuatro estudios observacionales publicados que mostraron un mayor riesgo de aneurisma aórtico o disección aórtica asociados con el uso de fluoroquinolona. De acuerdo a la FDA, los resultados de los cuatro estudios proporcionan evidencia consistente de una relación entre el uso de fluoroquinolona y el aneurisma aórtico o la disección aórtica, pese a algunas limitaciones metodológicas³.

Por lo anterior, la FDA determinó que las fluoroquinolonas no deben usarse en pacientes con riesgo mayor de disección aórtica (aquellos con antecedentes de obstrucción o aneurisma aórtico o de otros vasos sanguíneos, presión arterial alta, trastornos genéticos que involucran cambios en los vasos sanguíneos y personas de edad avanzada) a menos que no haya otras opciones de tratamiento disponibles. Así, los profesionales de la salud deberán evitar recetar fluoroquinolonas a pacientes que tengan un aneurisma aórtico o que están en riesgo de sufrirlo, como pacientes con enfermedad aterosclerótica, hipertensión, trastornos genéticos como el síndrome de Marfan y el síndrome de Ehlers-Danlos, y pacientes de edad avanzada. También señaló la FDA que se debería recetar fluoroquinolonas a estos pacientes solo cuando no haya otras opciones de tratamiento disponibles³.

Recomendaciones a los profesionales de la salud

Como recomendaciones generales, los profesionales de la salud no deben prescribir fluoroquinolonas sistémicas a los pacientes con sinusitis bacteriana aguda, exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica o infecciones urinarias no complicadas (ITU), que tengan otras opciones de tratamiento, ya que en estos pacientes los riesgos superan los beneficios. También, deben detener el tratamiento con fluoroquinolona inmediatamente si un paciente informa efectos secundarios graves, por ejemplo, si un paciente reporta efectos secundarios que sugieren un aneurisma aórtico o disección aórtica, y cambiar a un medicamento antibacteriano que no sea fluoroquinolona para completar el curso de tratamiento del paciente⁵.

Se debe informar a todos los pacientes que deben acudir de inmediato por ayuda médica ante cualquier síntoma asociado con un aneurisma aórtico, como un dolor repentino, intenso y constante en el estómago, el tórax o la espalda. Se debe tener en cuenta que los síntomas de un aneurisma aórtico a menudo no se presentan hasta que el aneurisma es muy grande o estalla.

Recomendaciones a los pacientes

De acuerdo a las recomendaciones internacionales entregadas, los pacientes deben comunicarse inmediatamente con un profesional de la salud si experimentan efectos secundarios graves mientras toman una fluoroquinolona. Algunos signos y síntomas de efectos secundarios graves incluyen dolor inusual en las articulaciones o tendones, debilidad muscular, sensación de hormigueo o "pinchazos de alfileres y agujas", entumecimiento en los brazos o piernas, confusión y alucinaciones. Los efectos secundarios han ocurrido en cuestión de horas o hasta semanas después de comenzar con la fluoroquinolona y, según determinó la FDA a partir de sus casos, continuaron durante un promedio de 14 meses y hasta 9 años después de suspender los medicamentos. En varios casos se informó que algunos efectos

secundarios se detuvieron o mejoraron después de suspender el medicamento, pero otros informaron que los efectos secundarios empeoraron o continuaron. La experiencia indica que la neuropatía periférica puede ser irreversible⁵.

Reacciones adversas a fluoroquinolonas notificadas en Chile

En Chile, existen 67 registros sanitarios vigentes, que contienen alguna de las 5 fluoroquinolonas de uso sistémico existentes en el país. Ellas son: ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino y lomefloxacino.

La base de datos de sospechas de reacciones adversas (RAM) del Centro Nacional de Farmacovigilancia registra un total de 495 reportes recibidos entre los años 2012 y 2018, que involucran una fluoroquinolona entre los medicamentos sospechosos. De ellos, 109 han sido evaluados como casos serios, en forma preliminar o definitiva. De ellos, 8 involucraron manifestaciones cardiovasculares, como taquicardia, palpitaciones, hipotensión, vasculitis, bradicardia, extrasístoles ventriculares y segmento QT alargado; sin embargo, ninguna reportó disección aórtica o sintomatología relacionada. Por otra parte, 21 de estos reportes consideraron manifestaciones neurológicas o del sistema locomotor, destacando 7 casos de convulsiones, 5 casos de delirio, 7 casos de confusión o mareo, y 3 casos de dolor tendinoso o articular, uno de ellos con rotura del tendón de Aquiles.

Conclusiones

La preocupación por el uso racional de medicamentos, en particular los antibióticos, que pueden generar resistencia en poblaciones de patógenos, reduciendo las alternativas terapéuticas disponibles para el tratamiento de enfermedades contagiosas, potencialmente mortales, es un asunto de larga data, que se tradujo, en nuestro país, en la restricción de venta de estos medicamentos, requiriendo actualmente la presentación de receta por un profesional habilitado para su adquisición en farmacias. Sin embargo, de acuerdo a los antecedentes presentados, una prescripción profesional también tiene margen para que el uso de un antibiótico resulte inadecuado. Enfermedades de etiología no bacteriana no requieren terapia antibiótica, como tampoco requieren de un antibiótico de segunda línea las enfermedades no complicadas cuya etiología sea un microorganismo sensible a un antibiótico de primera línea que es bien tolerado por el paciente. Además, y tal vez lo más importante a considerar a la luz de los antecedentes que se han revisado, es que se puede estar exponiendo a los pacientes, de manera injustificada, a riesgos que, aunque de baja frecuencia, pueden traducirse en afecciones que incapaciten al afectado y lo acompañen toda su vida.

Por lo tanto, es importante tener en consideración estas recomendaciones que hemos revisado, orientando al paciente para que las identifique de forma oportuna y pida ayuda cuando las experimente, sin olvidar que también es importante que los medicamentos se utilicen en las circunstancias adecuadas, por indicación de los profesionales habilitados para ello. Por último, se debe enfatizar que siempre será importante, cuando se toma conocimiento de estos casos, que se reporten al sistema nacional de farmacovigilancia, para que estén disponibles para el análisis cuando haya circunstancias que hagan sospechar de algún efecto adverso desconocido o que haya sido insuficientemente caracterizado, o para contrastar la información recibida de otras fuentes, que pueda traducirse en la necesidad de adoptar medidas de salud pública para una mejor protección de la salud de la población.

REFERENCIAS:

1. Fluoroquinolone antibiotics and risk of aortic aneurysm/dissection [Internet]. Therapeutic Goods Administration (TGA). 2019 [citado el 18 de Junio de 2019]. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/publication-issue/fluoroquinolone-antibiotics-and-risk-aortic-aneurysmdissection>
2. Fluoroquinolones: Risk of aortic aneurysm and dissection. WHO Pharmaceuticals Newsletter [Internet]. 2019 [Citado el 18 de Junio de 2019];(2):12. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312111/WPN-2019-02-eng.pdf?ua=1>
3. La FDA advierte acerca del aumento en el riesgo de rupturas o [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2019 [Citado el 18 de Junio de 2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-advierte-acerca-del-aumento-en-el-riesgo-de-rupturas-o-desgarros-en-la-aorta-con-los>
4. McMillen M. Fluoroquinolones Overprescribed Despite Dangers [Internet]. Medscape. 2019 [citado el 18 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/908918>
5. FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2019 [citado el 18 de Junio de 2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-updates-warnings-oral-and-injectable-fluoroquinolone-antibiotics>.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - La AEMPS Informa - Notas informativas - Medicamentos de Uso Humano - Seguridad - 2018 - Quinolonas y fluoroquinolonas de administración sistémica: nuevas restricciones de uso [Internet]. Aemps.gob.es. 2019 [citado el 18 de Junio de 2019]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI_MUH_FV_14-2018-quinolonas-fluoroquinolonas.htm.
7. Pasternak B, Inghammar M, Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. The BMJ [Internet]. 2018 [citado el 18 de Junio de 2019];(360):k.678. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/360/bmj.k678>
8. Fluoroquinolone and quinolone antibiotics: PRAC recommends new restrictions on use following review of disabling potentially long-lasting side effects - European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [citado el 18 de Junio de 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/fluoroquinolone-quinolone-antibiotics-prac-recommends-new-restrictions-use-following-review>.