

Balance beneficio/riesgo de fluoroquinolonas

Ojo de Markov número **setenta y siete** - octubre 2018

Las fluoroquinolonas son el grupo de antibióticos formado por ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino y ofloxacino.

Tienen efecto bactericida (causan muerte de la bacteria) mediante la inhibición de síntesis de ADN bacteriano. El efecto bactericida es concentración dependiente: cuanto más alta es la concentración sérica alcanzada, mayor eficacia bactericida tiene el antibiótico.

Son antibióticos de amplio espectro, ya que cubren tanto grampositivos como gramnegativos. Las primeras quinolonas cubrían principalmente bacilos gramnegativos aerobios. El desarrollo de quinolonas de segunda y tercera generación ha ido añadiendo cobertura frente a grampositivos y anaerobios.

En la siguiente tabla se detalla el **espectro antibacteriano de las principales quinolonas**:

		Generación quinolona							
		2ª	3ª	4ª					
COCOS	Bacterias aerobias; aerobias/anaerobias facultativas	GRAM +	<i>Enterococcus spp.</i>	<i>E. faecalis</i>			Levofloxacino	Moxifloxacino	
				<i>E. faecium</i>					
			<i>Staphylococcus spp.</i>	SAMR					
				SAMS					
	<i>Streptococcus spp.</i>		<i>S. pneumoniae</i>			Levofloxacino	Moxifloxacino		
BACILOS	Bacterias aerobias; aerobias/anaerobias facultativas	GRAM -	<i>E. coli</i>		Norfloxacino		Levofloxacino	Moxifloxacino	
			<i>Klebsiella spp.</i>						
			<i>Proteus spp.</i>						
			<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		Ciprofloxacino	**			
			<i>Enterobacter spp.</i>						
			Otras*			Levofloxacino			
	Bacterias anaerobias estrictas	GRAM +	<i>Bacteroides spp.</i>	<i>B. fragilis</i>				Moxifloxacino	
		<i>Clostridium spp.</i>	<i>No C. difficile</i>			Levofloxacino			
			<i>C. difficile</i>						
ATÍPICAS (micobacterias)				**	**		Moxifloxacino		

Otras* *Serratia spp.*; *Citrobacter spp.*; *Aeromonas spp.*; *Morganella spp.*

** moderadamente sensibles

Quinolonas: antibióticos críticamente importantes

Una de las acciones prioritarias a llevar a cabo en el ámbito de la SANIDAD HUMANA del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) es la Implementación de Programas de Optimización de Uso de Antibióticos (PROA) en el ámbito hospitalario y de Atención Primaria. Estos PROA se definen como la expresión de un esfuerzo mantenido de una institución sanitaria por optimizar el uso de antimicrobianos en pacientes con la intención de:

1. **mejorar los resultados clínicos** de los pacientes con infecciones
2. **minimizar los efectos adversos** asociados a la utilización de antimicrobianos (**incluyendo aquí la aparición y diseminación de resistencias**)
3. **y garantizar la utilización de tratamientos coste-eficaces**

La OMS, en 2011, realizó un listado de antibióticos críticos en salud humana en el que prioriza las familias de antibióticos con mayor necesidad de vigilancia, tanto del uso como de la aparición de resistencias. Este listado sirve de referencia para establecer las acciones a desarrollar por los PROA. Las quinolonas se han clasificado como **CRÍTICAMENTE IMPORTANTES** por su elevado impacto ecológico, su relevancia estratégica en el tratamiento de infecciones graves y la alta frecuencia de uso en numerosas infecciones, que favorece la selección de resistencias.

Efectos adversos de quinolonas: Resistencias y seguridad

¿Es la resistencia a quinolonas un problema?

Los bajos porcentajes de sensibilidad a ciprofloxacino desaconsejan la utilización de antibióticos de la familia de las quinolonas para el tratamiento empírico de las infecciones por *Escherichia coli* y, en general, para las infecciones urinarias. Como referencia, la resistencia de *E. coli* a quinolonas en el área de Burgos en 2017 se situó en un 34%. Este dato está en concordancia con los datos informados a nivel nacional, en torno a un 35%.

El uso de quinolonas se ha relacionado con la selección de microorganismos resistentes, no solo a este grupo de antibacterianos sino a otras familias de antibióticos. La coselección de resistencias en un mismo microorganismo a varias familias de antibióticos es un fenómeno multifactorial. Uno de estos factores, ampliamente documentado, es el consumo de quinolonas. Es especialmente preocupante la coexistencia en un mismo microorganismo de resistencia a quinolonas y a otras familias de antibióticos. Son ejemplos de ello la resistencia a quinolonas y producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs) en el caso de las enterobacterias y la resistencia a quinolonas y meticilina en *Staphylococcus aureus* (SARM). Hay que tener en cuenta que la selección de resistencias es un fenómeno que se produce en el individuo, pero trasciende a la comunidad.

¿Son fármacos seguros?

Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarreas). Las reacciones adversas graves a quinolonas constituyen una importante complicación del tratamiento. Aunque su incidencia es baja, los profesionales sanitarios deben conocerlas para poder detectarlas de forma temprana y prevenir la progresión de estos eventos en los pacientes.

	Frecuencia*	Velocidad de aparición	Factores de riesgo
Tendinopatía	Rara	1 ^{er} mes, y hasta meses después de la suspensión	Pacientes mayores de 60 años, con corticosteroides y fallo renal o hepático
Neuropatía sensitiva motora	No conocida	Inicio rápido	No se conocen
Aneurisma y disección aórtica	No conocida	10 primeros días de exposición	Pacientes de edad avanzada o con riesgo de aneurisma (pacientes con antecedentes familiares de aneurisma, aneurisma o disección aórtica preexistente, síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos vascular, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behçet, hipertensión y aterosclerosis)
Hipoglicemia	Rara	A los pocos días	Pacientes con fallo renal, con sepsis, con uso de hipoglucemiantes orales concomitantes y de edad avanzada
Hiperglicemia	Rara	A los pocos días	Pacientes con diabetes mellitus no insulino-dependiente y en aquellos con insuficiencia renal leve a moderada
Arritmias	No conocida	Inicio rápido	Hipokalemia, hipomagnesemia, disfunción renal, disfunción hepática y la presencia de otros fármacos arritmogénicos
Convulsiones	Rara	Inicio rápido	Antecedentes de epilepsia, uso de otros medicamentos epileptógenos, alteraciones hidroelectrolíticas e insuficiencia renal
Frecuencia rara: ≥ 1 evento/10.000 expuestos a < 1 evento/1.000 expuestos.			
Frecuencia no conocida: no se tiene una frecuencia del evento, pero se presume que debería ser raro.			

(Tabla tomada y modificada de *Rev Chil Infectol Dic 2017*)

Las quinolonas prolongan el intervalo QT. La evidencia disponible sugiere que estos medicamentos tienen un riesgo de Torsades de Pointes cuando se utilizan en las indicaciones autorizadas. El fármaco con mayor riesgo de producir esta reacción adversa es moxifloxacino. Además, en el año 2008 la AEMPS informó del riesgo de alteraciones hepáticas (hepatitis fulminante que puede dar lugar a insuficiencia hepática) y reacciones cutáneas ampollasas graves asociadas al uso de moxifloxacino. La revista *Prescrire* considera moxifloxacino un "medicamento a evitar" ya que su perfil de eficacia no es mejor que el resto y expone a riesgos importantes.

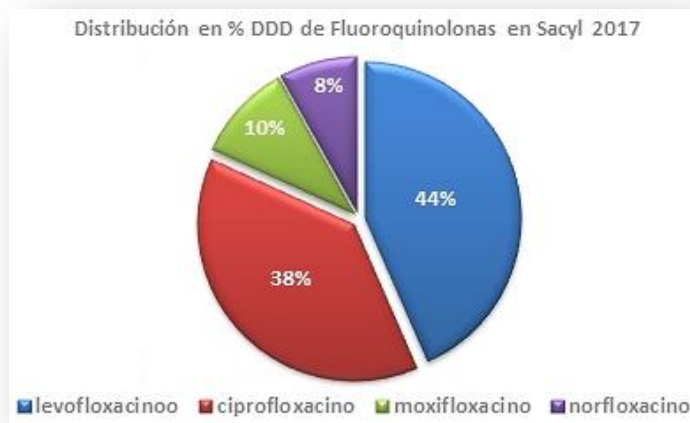
Nuevos riesgos identificados. Octubre 2018

En octubre de 2018 se han emitido dos comunicados en relación a la seguridad de quinolonas: el primero, por parte de AEMPS y el segundo, procedente de los laboratorios comercializadores de estos antibióticos.

Descripción Reacción Adversa (RAM)	
<p><u>AEMPS:</u></p> <p>Reacciones adversas incapacitantes, de duración prolongada y potencialmente irreversibles que afectan a los sistemas nervioso y musculoesquelético</p> <p><u>músculo-esquelético</u> (tendinitis, rotura tendinosa, mialgia, debilidad muscular, artralgia y edema articular)</p> <p><u>sistema nervioso</u> (neuropatía periférica, psicosis, ansiedad, insomnio, depresión, alucinaciones, pensamientos autolíticos, confusión, alteraciones de la audición o la visión, o de los sentidos del gusto y el olfato)</p>	<p><u>Laboratorios comercializadores:</u></p> <p>Aneurisma y disección aórtica después del tratamiento con fluoroquinolonas.</p> <p>Este hallazgo es probablemente un efecto de clase, similar al daño ejercido por las fluoroquinolonas en el tejido de los tendones, con un aumento del riesgo de alteraciones de los mismos.</p>
Recomendaciones de Uso y No Uso	
<p>No usar en: infecciones leves o autolimitadas; profilaxis de la diarrea del viajero o de las infecciones recurrentes de vías urinarias bajas; pacientes con antecedentes de reacciones adversas graves tras la administración de este tipo de antibióticos.</p> <p>Usar las fluoroquinolonas o quinolonas, exclusivamente, en infecciones leves o moderadamente graves cuando otros antibióticos recomendados no resulten eficaces o no sean tolerados.</p>	<p>Solo deben utilizarse después de una minuciosa evaluación riesgo/beneficio y tras considerar previamente otras opciones terapéuticas.</p>
Factores de riesgo de aparición de la RAM	
<p>Pacientes de edad avanzada, trasplantados o aquellos en tratamiento con corticoides presentan un mayor riesgo de sufrir lesiones tendinosas</p>	<p>Pacientes de edad avanzada o con riesgo aumentado de aneurisma, antecedentes familiares de aneurisma, aneurisma o disección aórtica preexistente, síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos vascular, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behçet, hipertensión y aterosclerosis.</p>
Advertencia al paciente. Síntomas de alerta	
<p>Interrumpir el tratamiento y acudir al médico en caso de que se presenten reacciones adversas de tipo músculo-esquelético o del sistema nervioso arriba mencionadas</p>	<p>Se debe advertir a los pacientes del riesgo de aneurisma y disección aórtica e informar que deben acudir a urgencias en caso de presentar dolor abdominal, de pecho o espalda, de naturaleza súbita/aguda.</p>

Esta nueva información obliga a replantear el balance beneficio-riesgo de las quinolonas e informar de forma adecuada a los pacientes de los síntomas de estas reacciones adversas potencialmente graves o incapacitantes.

Datos de consumo de quinolonas en Sacyl

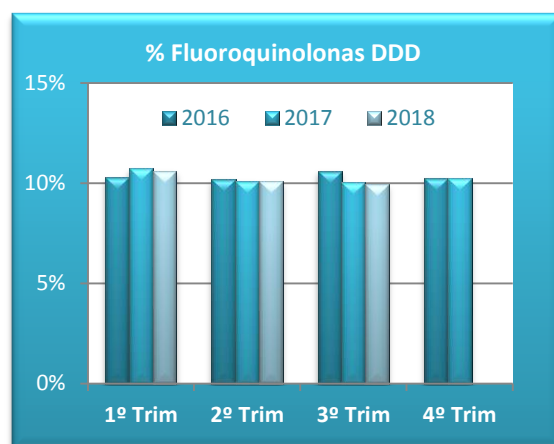


En 2017 se han prescrito 284.235 envases de quinolonas. La prescripción de ofloxacino y ac. pipemídico es anecdótica (menos del 0,3%).

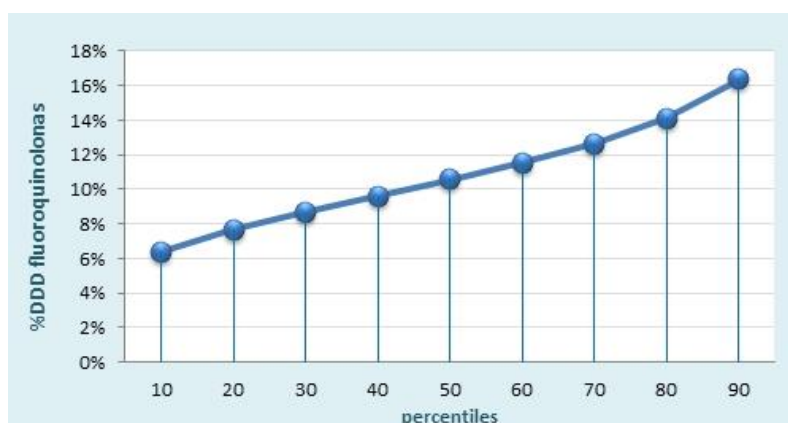
Dentro de los indicadores PROA para atención primaria se define el porcentaje en DDD de quinolonas respecto del total de DDD de antibióticos.

Cada médico de Atención Primaria puede consultar el valor de este indicador para su cupo en el informe denominado "**Pacientes antibióticos**" disponible en el [Portal del Medicamento](#). Este enlace se abrirá en una ventana nueva que se actualiza mensualmente.

Gerencia de Salud	% Fluoroq u. DDD
ÁVILA	11,21%
BURGOS	9,08%
EL BIERZO	11,71%
LEÓN	11,62%
PALENCIA	8,89%
SALAMANCA	10,33%
SEGOVIA	9,60%
SORIA	8,07%
VALLADOLID E.	10,71%
VALLADOLID O.	10,04%
ZAMORA	10,27%
CyL	10,23%



La siguiente gráfica representa la **distribución en percentiles del valor del indicador de fluoroquinolonas** en los cupos de atención primaria.



Se observa una importante variabilidad: el 20% de los cupos tienen una prescripción de quinolonas inferior al 8% y en el otro extremo, otro 20% de los cupos, superior al 14%.

¿Por qué hay que reservar las fluoroquinolonas siempre que sea posible?

- Son agentes de amplio espectro, con una cobertura particularmente buena contra patógenos gramnegativos. El uso de antibióticos de amplio espectro en patologías que no lo requieren, no se asocia con mejoría de resultados clínicos, pero sí con el aumento de resistencias, ya que son más potentes para seleccionar microorganismos resistentes.
- La cinética de las fluoroquinolonas (acumulación en tejidos blandos y eliminación renal) les confiere una gran utilidad en infecciones graves respiratorias y urinarias. La preservación del perfil de sensibilidad de microorganismos causantes de estas infecciones graves en estas localizaciones es prioritaria.
- El uso de quinolonas está asociado a un aumento del riesgo de infección por *Clostridium difficile*.
- Ciprofloxacino tiene actividad antipseudomónica. Es la mejor opción por vía oral al tratamiento (empírico o confirmado) de infecciones causadas por este microorganismo.

¿Cuándo está indicado su uso?

Las quinolonas están indicadas como tratamiento empírico en las siguientes situaciones:

- Indicaciones bien definidas:

- Reagudización EPOC moderado-grave o si sospecha de infección por *Pseudomonas* (ciprofloxacino)
- NAC en adultos con bronquiectasias
- Diarrea con sospecha de origen bacteriano (< 5%)

- **Segunda línea** tras el fallo terapéutico con otros antibióticos de menor espectro

- **Alergia** confirmada a betalactámicos.

Si prescribo una quinolona, ¿qué tiene que saber el paciente?

1. Recomendaciones de administración para asegurar la eficacia del tratamiento:

- **Tomar los comprimidos separados de las comidas**, ya que con el estómago vacío la absorción es más rápida y se consigue una mayor concentración.
- **Evitar el tratamiento concomitante con antiácidos, calcio y hierro** durante los días de tratamiento con antibiótico.

2. Advertencia de síntomas que pueden indicar la aparición de una reacción adversa y qué hacer en cada caso:

- **Acudir a urgencias** en caso de presentar dolor abdominal, de pecho o de espalda, de naturaleza súbita/aguda.
- **Acudir al médico** en caso de que se presenten reacciones adversas de tipo musculoesquelético o del sistema nervioso.

Autoras:

Alejandra García Ortiz (Farmacéutica DTAF); Carmen Marquina Verde y Sara Barbadillo Villanueva (Farmacéuticas de Atención Primaria de Burgos); María Ángeles Mantecón Vallejo y María Pilar Ortega Lafont (Licenciadas Especialistas en Microbiología del Hospital Universitario de Burgos); Nuria Fernández Piñeiro (Residente R4 de Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario de Burgos)

Maquetación, imágenes y revisión de texto: Beatriz T. Jiménez Arribas