

Efectos adversos de las fluoroquinolonas

Las fluoroquinolonas son antimicrobianos con efecto bactericida, administrables por vía oral e intravenosa, altamente eficaces y en general bien tolerados. Desde la aparición del ácido nalidíxico en 1962 se han ido sintetizando nuevos componentes de esta familia que se caracterizan por un espectro antimicrobiano progresivamente más amplio, un perfil farmacocinético más favorable y menos efectos secundarios. Sin embargo, tras su comercialización y uso en la población general, en algunos derivados se han detectado efectos adversos graves que han obligado a su retirada del mercado (temafloxacino, trovafloxacino y grepafloxacino) o a suspender los ensayos clínicos que se estaban llevando a cabo con otros. En los últimos años se ha observado que algunos sustituyentes en ciertos radicales de la estructura química de las fluoroquinolonas se relacionan con determinados efectos secundarios. En este contexto debemos destacar la importancia de los mecanismos del sistema de farmacovigilancia que han permitido detectar precozmente efectos adversos potencialmente mortales. La inquietud generada por la toxicidad de alguna de las nuevas fluoroquinolonas justifica la presente revisión.

M. Ortega Romero y A. Soriano
Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Clínic. Barcelona.

Las fluoroquinolonas son antimicrobianos con efecto bactericida, administrables por vía oral e intravenosa, altamente eficaces y, en general, bien tolerados. Desde la aparición del ácido nalidíxico en 1962 se han sintetizado nuevos componentes de esta familia que se caracterizan por un espectro antimicrobiano progresivamente más amplio, un perfil farmacocinético más favorable y menos efectos secundarios^{1,2} (tabla 1). Sin embargo, tras su comercialización y uso en la población general, en algunos derivados se han detectado efectos adversos graves (insuficiencia renal o hepática agudas y arritmias ventriculares) que han obligado a su retirada del mercado (temafloxacino, trovafloxacino y grepafloxacino) o a suspender los ensayos clínicos que se estaban llevando a cabo con otros (BAY y 3118, clinafloxacino y tosufloxacino).

En los últimos años se ha observado que algunos cambios introducidos en ciertos radicales de la estructura química de las fluoroquinolonas se relacionan con determinados efectos secundarios (fig. 1). En gran medida este conocimiento permite saber *a priori* los efectos secundarios más probables relacionados con su administración. Sin embargo, el limitado número de pacientes incluidos en los ensayos clínicos en fase III hace que hasta la comercialización y uso en gran escala no tengamos una visión global de los efectos adversos, sobre todo de aquellos que tienen una frecuencia de aparición menor y son potencialmente más graves (tabla 2). En este contexto debemos destacar la importancia de los mecanismos del sistema de farmacovigilancia que han permitido detectar precozmente efectos adversos potencialmente

TABLA 1
Clasificación de las fluoroquinolonas

GENERACIÓN	ESPECTRO ANTIMICROBIANO	FLUOROQUINOLONAS
Primera	Enterobacterias	Ácido nalidíxico, ácido pipemídico
Segunda	BGN	Ciprofloxacino, ofloxacino, norfloxacino
Tercera	BGN y CGP	Levofloxacino, sparfloxacino
Cuarta	BGN, CGP y microorganismos anaerobios	Moxifloxacino, gatifloxacino

BGN: bacilos gramnegativos; CGP: cocos grampositivos.

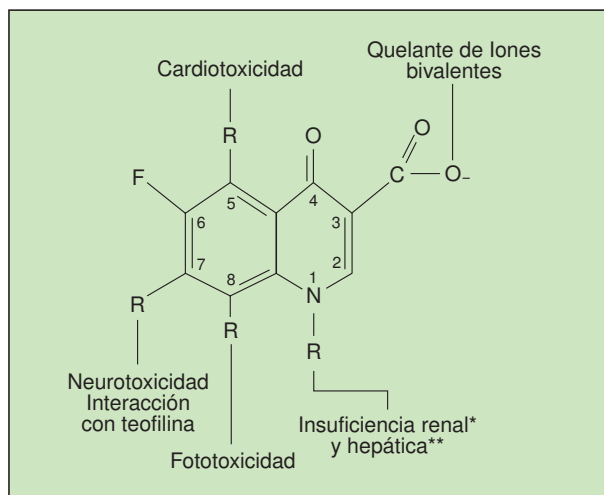


Fig. 1. Estructura química de las fluoroquinolonas y efectos adversos relacionados. *Temafloraxino, **trovafloraxino.

mortales, no sólo relacionados con determinadas fluoroquinolonas, sino también con otros grupos de fármacos. La inquietud generada en la comunidad médica por la toxicidad de alguna de las nuevas fluoroquinolonas justifica la presente revisión.

Afección digestiva

Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales. Según la serie analizada oscilan entre el 3% y el 6%. No se ha observado la existencia de ninguna relación entre las modificaciones de la estructura química y la aparición de alteraciones gastrointestinales. Entre las manifestaciones descritas se incluye, por orden de frecuencia, náuseas, «disconfort» abdominal y diarreas. La colitis pseudomembranosa producida por la toxina del *Cl. difficile* es excepcional con el empleo de fluoroquinolonas de segunda generación, probablemente por su espectro de acción selectivo frente a bacilos gramnegativos¹. Sin embargo, se necesitan estudios más amplios con las nuevas quinolonas de cuarta generación, puesto que su actividad anaeróbica podría facilitar el crecimiento de *Cl. difficile* que, en general, suele ser resistente.

Afección neurológica

Los síntomas del sistema nervioso central siguen en frecuencia (1%-4%) a los gastrointestinales e incluyen, entre otros, cefalea, mareos, agitación y trastornos del sueño. Raramente se han notificado casos de crisis comiciales, delirio y alucinaciones. Se ha observado que las convulsiones son más frecuentes en pacientes con lesiones cerebrales subyacentes y uso concomitante de teofilina o fenbufeno (antiinflamatorio no esteroideo). La fisiopatología de las convulsiones no es del todo conocida^{1,3}. Se ha relacionado con el posible antagonismo

TABLA 2
Efectos adversos asociados al empleo de las fluoroquinolonas

FRECUENCIA	TIPO DE EFECTO ADVERSO	EFFECTOS ADVERSOS ESPECÍFICOS
< 5%	Gastrointestinales	Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, anorexia
< 5%	Neurológicos	Cefalea, mareos, trastornos del sueño, cambios de humor, confusión, delirium, temblor, trastornos psicóticos
< 1%	Hepáticos	Aumento transitorio de transaminasas, hepatitis, insuficiencia hepática ¹
< 1%	Renales	Cristaluria, hematuria, nefritis intersticial, nefropatía, insuficiencia renal ²
< 1%	Dermatológicos	Rash, prurito, fotosensibilidad ³ , urticaria
< 1%	Musculoesqueléticos	Artropatía, tendinitis, rotura tendinosa ⁴
< 1%	Cardiovasculares	Hipotensión, taquicardia, prolongación del intervalo QT ⁵
< 1%	Otros	Fiebre, angioedema, broncospasmo, vasculitis, interferencia con el metabolismo de la teofilina

¹Trovafloraxino, ²temafloraxino, ³sparfloraxino, ⁴pefloraxino, ⁵grefafloraxino y sparfloraxino.

de los receptores GABA_A y/o el estímulo de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), ejercido a través de los sustituyentes en posición C7. Probablemente contribuya el grado de liposolubilidad y difusión a través de la barrera hematoencefálica.

Manifestaciones cutáneas

Las reacciones cutáneas fototóxicas y/o fotoalérgicas se producen en un 0,5%-2%. Las manifestaciones clínicas varían desde un ligero eritema a una erupción bullosa severa en las áreas expuestas al sol. Otras manifestaciones cutáneas menos frecuentes son urticaria, angioedema, reacciones anafilactoides y vasculitis por hipersensibilidad. Las quinolonas más fototóxicas en general son aquellas que en posición 8 tienen un radical halogenado, en particular los 8 cloro derivados. Estos radicales son inestables y bajo el efecto de la luz ultravioleta de tipo A generan la formación de radicales libres de O₂⁴. Como ejemplos de fluoroquinolonas halogenadas en posición 8 se hallan clinafloraxino, sitafloraxino, sparfloraxino y lomefloraxino.

Aparato locomotor

La tendinitis y la rotura tendinosa son complicaciones raras del tratamiento con fluoroquinolonas. Se han des-

critico con mayor frecuencia asociadas al empleo de pefloxacin^{5,6}. El tendón de Aquiles es el más frecuentemente afectado y la lesión suele ser bilateral. Se ha relacionado con la quelación de iones de Mg⁺⁺ en el grupo carboxilo situado en posición 3. Los factores predisponentes incluyen el tratamiento con corticoides y la insuficiencia renal (pacientes en hemodiálisis o trasplantados). Los síntomas se resuelven en poco tiempo tras retirar el fármaco, pero en un 10% de pacientes pueden persistir varias semanas.

Afección hepática

Las fluoroquinolonas de segunda generación se han asociado a casos excepcionales de hepatitis y síndromes de colestasis. Con mayor frecuencia se observa un aumento de las transaminasas de hasta dos veces por encima del valor normal. Sin embargo, el trovafloxacin se ha relacionado con casos de insuficiencia hepática aguda grave. Analizando estos casos encontramos que entre los 2,5 millones de pacientes tratados con esta fluoroquinolona desde febrero de 1998 a junio de 1999 se identificaron 140 eventos hepáticos graves, incluyendo 14 casos de insuficiencia hepática aguda grave. La mayoría de pacientes se recuperaron completamente, pero 5 casos requirieron trasplante hepático. El análisis de los casos no detectó ningún factor predisponente. Las reacciones hepáticas al trovafloxacin ocurrieron entre 1 y 60 días después del inicio de tratamiento, fueron impredecibles y probablemente de carácter inmunoalérgico. Un tercio se acompañaron de manifestaciones de hipersensibilidad y, en una minoría de pacientes, las reacciones se produjeron tras una segunda exposición al fármaco u otras fluoroquinolonas. Entre los primeros 40 pacientes que sufrieron reacciones hepáticas significativas, en 6 casos se detectó hepatitis eosinofílica idiosincrásica en la biopsia hepática (30% de estos pacientes tenían eosinofilia periférica). A consecuencia de todo ello el trovafloxacin fue retirado del mercado.

Manifestaciones cardiovasculares

En la evaluación preclínica de las fluoroquinolonas se demostró que pueden producir efectos cardiovasculares como hipotensión o taquicardia tras su administración intravenosa rápida (probablemente con relación a liberación de histamina). Además, ciertas quinolonas tienen el efecto potencial de producir arritmias por alargamiento del QT corregido (QTc). En estudios preclínicos el 2,9% de los pacientes que recibían sparfloxacin sufrieron cambios en el intervalo QTc. Siete pacientes presentaron efectos adversos cardíacos graves (tres casos taquicardia ventricular, dos taquicardia no filiada, uno asistolia y otro muerte) en relación al tratamiento con sparfloxacin durante las investigaciones clínicas⁷.

Todos estos pacientes sufrían trastornos cardíacos subyacentes. De los tres pacientes con taquicardia ventricular reversible, dos recibían tratamiento concomitante con amiodarona. Como factores favorecedores del alargamiento del QTc y la aparición de arritmias se consideran el sexo femenino y el tratamiento concomitante con amiodarona y con antimicrobianos macrólidos. Con respecto al grepafloxacin, de 1.406 pacientes que lo recibieron, dos (0,14%) desarrollaron taquicardias, aconsejándose finalmente su retirada del mercado⁸.

Nefrotoxicidad

En los estudios experimentales iniciales realizados con animales se demostró que algunas quinolonas (sobre todo ciprofloxacino y norfloxacino) ocasionalmente podían inducir nefrotoxicidad por cristalización en los túbulos renales. El riesgo de precipitación aumenta si el pH de la orina es alcalino y/o la diuresis es escasa⁹.

Acción sobre el feto

La formación del sistema esquelético prenatal se basa en la síntesis y diferenciación de estructuras cartilaginosas. A pesar de los efectos tóxicos conocidos de las quinolonas sobre el cartílago, no se ha demostrado la existencia de efectos teratogénicos a este nivel. Tampoco existe evidencia de teratogenicidad en el sistema cardiovascular ni en el aparato reproductor. Sin embargo, es aconsejable evitar su uso durante el primer trimestre del embarazo⁹.

Carcinogénesis

Dado que el mecanismo de acción de las fluoroquinolonas consiste en la inhibición de la topoisomerasa II, una enzima relacionada con la síntesis y reparación del ADN, se han realizado múltiples estudios para valorar su posible potencial mutagénico y carcinogénico. En un ensayo inicial se estableció que la topoisomerasa II de las células procariotas era cien veces más sensible a la inhibición por parte de las quinolonas que la de las células eucariotas. Tras varios estudios no se ha demostrado evidencia de carcinogenicidad ni mutagenicidad relacionada con el uso de estos fármacos⁹.

Alteraciones metabólicas

Algunas quinolonas inhiben específicamente el citocromo P450 (isoforma CYP1A2). El átomo de nitrógeno del anillo piperacínilo unido al C7 se comporta como quelante del ion trivalente de hierro (Fe³⁺) del centro catalítico del citocromo, lo que produce la inhibición del sistema. Este mecanismo explica la inhibición en el metabolismo de las metilxantinas observada cuando se em-

plea simultáneamente con enoxacino, pefloxacino, ciprofloxacino o grepafloxacino. Sin embargo, dado que la isoforma del citocromo P450 que interviene en el metabolismo del mayor número de fármacos (CYP3A4) no se afecta por las fluoroquinolonas, éstas pueden emplearse asociadas a nifedipina, midazolam y ciclosporina, entre otros⁹.

En la mayoría de estudios comparativos de la eficacia clínica de las fluoroquinolonas frente a otros antibióticos, especialmente β lactámicos y macrólidos, no se han observado diferencias de toxicidad significativas entre ambas ramas terapéuticas. Excepto en la infancia y durante el primer trimestre del embarazo, las fluoroquinolonas pueden emplearse con absoluta confianza a menudo con ventajas respecto a otros antimicrobianos, derivadas tanto de su mayor espectro antibacteriano como de la posibilidad de administración por vía oral con una o dos dosis diarias.

Bibliografía

1. Oates JA, Wood AJ. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1991; 324:384-394.
2. Ball P, Mandell L, Niki Y, Tillotson G. Comparative tolerability of the newer fluoroquinolone antibacterials. *Drug Safety* 1999; 21: 407-421.
3. Schmuck G, Schurmann A, Schuler G. Determination of the excitatory potencies of fluoroquinolones in the central nervous system

by an *in vitro* model. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:1.831-1.836.

4. Matsumoto M, Kajima K, Naguno H, Matsubara S, Yokota T. Photostability and biological activity of fluoroquinolones substituted at the 8-position after UV irradiation. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:1.715-1.719.

5. Hayem G, Carbón G. A reappraisal of quinolone tolerability: the experience of their musculoskeletal adverse effects. *Drug Safety* 1995; 13:338-342.

6. Huston KA. Achilles tendinitis and tendon rupture due to fluorquinolones antibiotics. *N Engl J Med* 1994; 331: 748.

7. Jaillon P, Morganroth J, Brumpt I, Talbot G, Sparfloxacin Safety Group. Overview of electrocardiographic and cardiovascular safety data for sparfloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37(suppl A): 161-167.

8. Stahlmann R, Lode H. Toxicity of quinolones. *Drugs* 1999; 58: 37-41.

9. Stahlmann R, Lode H. Safety overview. Toxicity, adverse effects and drug interactions. En: *The quinolones* (2nd ed). San Diego: Academic Press, 1998.

Bibliografía recomendada

Burdge DR, Nakielna EM, Rabin HR. Photosensitivity associated with ciprofloxacin use in adult patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:793.

Gobernado M, Romá E, Planells C. Efectos adversos de las quinolonas. *Rev Quimioterap* 2000; 13:45-52.

Lietman PS. Fluoroquinolone toxicities. An update. *Drugs* 1995; 49 (suppl 2):159-163.

Lipsky BA, Baker CA. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. *Clin Infect Dis* 1999; 28:352-364.

Lode H, Vogel F, Elies W. Grepafloxacin: a review of its safety profile based on clinical trials and postmarketing surveillance. *Clin Ther* 1999; 21:61-74.