

Nuevas y viejas quinolonas: ¿cuáles son más seguras?

El grupo de las quinolonas comprende una serie de preparados «viejos», cuyo prototipo es el ácido nalidíxico, y un grupo de fármacos de reciente introducción en terapéutica, también llamados quinolonas de segunda generación o quinolonas fluoradas. Este grupo de nuevas moléculas, introducidas en la década de los ochenta, incluye la norfloxacin, enoxacin, ciprofloxacina, ofloxacina, pefloxacina y amifloxacina. Entre las «viejas quinolonas» se encuentran también, entre otras, el ácido pipemídico, el oxolínico, la cinoxacin y la rosoxacin.

Todos ellos son antibióticos bactericidas que actúan inhibiendo la síntesis de DNA durante la multiplicación bacteriana, como resultado de la interferencia con la actividad de la DNA girasa.

En la actualidad el espectro antibacteriano de las «viejas quinolonas» es limitado. En un principio eran útiles en el tratamiento de las infecciones urinarias, puesto que cubrían las *Enterobacteriaceae* y muchos gérmenes grampositivos, excepto neumococos, enterococos y anaerobios. Pero la rápida aparición de resistencias ha limitado su eficacia.

Las quinolonas fluoradas poseen unas características farmacocinéticas y antibacterianas distintas de las del ácido nalidíxico.^{1,2} En general, son muy activas frente a la mayoría de gérmenes aerobios gramnegativos (incluidas *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas aeruginosa*) y frente a cocos grampositivos—incluidos los gérmenes resistentes a las penicilinas, cefalosporinas y aminoglucósidos— y *S aureus*, gonococo y *Shigella*. Pueden alcanzar concentraciones adecuadas en líquidos orgánicos y algunos tejidos de difícil acceso (próstata, tejido óseo). Algunas de ellas pueden administrarse por vía oral y parenteral (ciprofloxacina, amifloxacina, pefloxacina) y sus características farmacocinéticas permiten, además, una o dos administraciones diarias.

El uso de las quinolonas fluoradas debería restringirse sobre todo al ámbito hospitalario, ya que un uso indiscriminado, por ejemplo en infecciones urinarias no complicadas o en las sobreinfecciones de los neumópatas crónicos, puede favorecer la aparición de resistencias y una pérdida rápida de su eficacia.³

Actualmente en España se dispone de ácido nalidíxico (4 especialidades), pipemídico (4 especialidades), oxolínico (5 especialidades), nitroxolina (1 especialidad), cinoxacin (1 especialidad), rosoxacin (1 especialidad), norfloxacin (11 especialidades) y ciprofloxacina (6 especialidades).

En Cataluña se han recibido hasta ahora 68 notificaciones de reacciones adversas al grupo de las quinolonas: 9 al ácido nalidíxico, 1 al oxolínico, 34 al pipemídico, 17 a la norfloxacin y 7 a la ciprofloxacina.

Efectos indeseables del ácido nalidíxico y similares

Los efectos indeseables de tipo tóxico son más frecuentes que los debidos a reacciones de hipersensibilidad. Cabe destacar su toxicidad a nivel del sistema nervioso central. El ácido nalidíxico puede producir alteraciones sensoriales y de la percepción (fotopsias, visión borrosa, discromatopsia, problemas de la acomodación, etc.) en un 7% de los pacientes tratados. Se trata de reacciones dependientes de la dosis que generalmente son de corta duración; suelen aparecer 20-30 minutos después de la ingesta y desaparecen en menos de 3 horas. También puede dar lugar a confusión, nerviosismo, depresión, cefalea, mareo, insomnio, cuadros psicóticos transitorios, etc. Se ha descrito la aparición de un cuadro de hiper-

tensión intracraneal (pseudotumor cerebral) que afecta a niños menores de 3 meses y raramente a pacientes adultos con problemas renales. También se han descrito neuritis periféricas y polineuropatía.⁴

Las reacciones adversas digestivas, sobre todo náuseas y vómitos y, ocasionalmente, diarrea y dolor abdominal, pueden afectar a un 8 % de los enfermos tratados. También se han descrito algunos casos de hemorragia digestiva. Otro 5 % puede presentar reacciones dermatológicas.

A pesar de que sus efectos indeseables son fundamentalmente de tipo tóxico, se han descrito casos de shock anafiláctico con el ácido pipemídico y la cinoxacina, quinolonas relacionadas con el ácido nalidíxico.⁵

Ocasionalmente pueden producir alteraciones hematológicas (trombopenia, neutropenia, anemia hemolítica) y hepáticas (hepatitis colostásica). El ácido nalidíxico puede dar lugar a acidosis metabólica en niños.⁴

De las 9 notificaciones referentes al ácido nalidíxico recibidas en Cataluña, en una se describe un cuadro de hipertensión intracraneal. Era una niña de 6 meses tratada con 250 mg al día de ácido nalidíxico por una infección urinaria. La paciente se recuperó inmediatamente después de suspender el tratamiento. En otra notificación la reacción adversa consistió en un cuadro de alucinaciones visuales, acompañado de náuseas y cefalea; la enferma, de 40 años, tomaba 4 g al día de ácido nalidíxico para el tratamiento de una infección urinaria por *Klebsiella*. En tres notificaciones más se

describen cuadros de alteraciones visuales en forma de discromatopsias, fotopsias, etc. Otra notificación refiere un cuadro de cefalea, acúfenos y náuseas. Las tres restantes describen efectos indeseables de tipo gastrointestinal, uno de los cuales se manifestó en forma de anemia y melenas, aunque el paciente también tomaba ácido acetilsalicílico. No se ha notificado ninguna reacción adversa cutánea.

En cuanto al ácido pipemídico, una tercera parte de las reacciones notificadas en Cataluña son digestivas (sobre todo dispepsia y náuseas) y otro tercio son cutáneas (las más frecuentes prurito y erupciones). De las restantes, destacan 4 casos de vértigo, 2 vasculitis y un cuadro de psicosis aguda de dos días de duración.

Efectos indeseables de las quinolonas fluoradas

Aunque tienen una estructura muy similar a la del ácido nalidíxico, parece que las fluoroquinolonas producen unos efectos indeseables ligeramente diferentes y, aparentemente, menos graves que los de las primeras quinolonas.⁶ En la tabla 1 se resumen los efectos más conocidos.

Hasta el momento no se ha descrito oculotoxicidad de las quinolonas fluoradas. La incidencia de neurotoxicidad se cifra aproximadamente en un 1% de los pacientes tratados. En Estados Unidos se ha registrado una mayor incidencia de estos efectos indeseables, que se explica por las dosis más elevadas que se utilizan en este país.⁷

Tabla1. Efectos indeseables más frecuentes y relevantes de las quinolonas fluoradas.⁶

Signos y síntomas	Fármaco
Sistema nervioso central mareo, cefalea, alucinaciones convulsiones	todos los compuestos ciprofloxacina, enoxacina
Digestivo náuseas, vómitos, diarrea, constipación	todos los compuestos
Hepáticos aumento de las transaminasas	ciprofloxacina, enoxacina, ofloxacina, norfloxacina
Renales aumento de la creatinina, hematuria	ciprofloxacina
Dermatológicos erupciones fotosensibilidad	ciprofloxacina enoxacina, ofloxacina, pefloxacina
Reproductivos secreción vaginal	norfloxacina
Hematológicos eosinofilia, trombopenia, leucopenia	todos los compuestos
Artralgias/Inflamación y dolor articular	todos los compuestos
Interacciones teofilina anticoagulantes cumarínicos	ciprofloxacina, enoxacina pefloxacina

Todas las quinolonas fluoradas inhiben al ácido gamma-aminobutírico (GABA) y pueden producir convulsiones. Por otra parte, algunas quinolonas (ciprofloxacina, norfloxacina, enoxacina) pueden aumentar los niveles plasmáticos de teofilina y favorecer la aparición de convulsiones, agitación e insomnio.^{8,9}

Las alteraciones gastrointestinales se observan tanto con las primeras quinolonas como con las más nuevas. Son leves y transitorias; se trata sobre todo de náuseas, vómitos y dolor abdominal.⁴ Pueden afectar hasta un 25 % de los pacientes tratados con ciprofloxacina.⁶

Las reacciones cutáneas pueden ser de tipo alérgico (urticaria, púrpura, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa) o bien reacciones de fotosensibilidad (fotodermatitis bullosa).

Recientemente se han descrito reacciones anafilácticas y anafilactoides en 15 enfermos tratados con ciprofloxacina.¹⁰

Las alteraciones hematológicas (eosinofilia, leucopenia, trombocitosis) son raras. También se ha observado algún caso de aumento transitorio de transaminasas y de alteraciones renales (aumento de creatinina, hematuria).

Las fluoroquinolonas producen alteraciones del crecimiento óseo y del tejido cartilaginoso en animales de experimentación. En la especie humana se han descrito cuadros de artralgias, debilidad muscular, artritis y tenosinovitis.⁴

Entre los efectos indeseables de la norfloxacina notificados a nuestro centro (un total de 17), en 9 casos la reacción adversa fue dermatológica; una se manifestó en forma de fotosensibilidad. En 2 casos la reacción adversa fue de tipo gastrointestinal (vómitos, dispepsia, anorexia). También se han notificado dos casos de agranulocitosis, pero es difícil establecer la causalidad, ya que ambos pacientes habían tomado otros fármacos sospechosos de haber producido esta reacción. El resto de notificaciones corresponde a un caso de oliguria, otro de mareo, uno de cefalea y fotopsia y una vulvitis descamativa (véase la tabla 2).

Conclusiones

Los primeros años de uso de las nuevas fluoroquinolonas están aportando una información muy valiosa sobre el espectro de efectos indeseables de estos fármacos. En particular, han sido objeto de atención especial los cuadros de alucinaciones, excitación y convulsiones, así como las reacciones anafilácticas. Puesto que las fluoroquinolonas han sido introducidas en terapéutica en fecha relativamente reciente, es necesario notificar todas las sospechas de efectos indeseables de estos fármacos.

Tabla 2. Reacciones adversas a la norfloxacina notificadas en Cataluña.

Dermatológicas	
erupciones	7
prurito	6
urticaria	1
fotosensibilidad	1
Digestivas	
dispepsia	2
anorexia	1
vómitos	1
Otras	
agranulocitosis	2
cefalea y fotopsia	1
mareo	1
conjuntivitis	1
oliguria	1
vulvitis descamativa	1
edema	1
edema periorbitario	1
Total reacciones adversas	28
Total notificaciones	17

1. Nix DE, Schentag JJ. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 169-78.
2. Paton JH, Reeves DS. *Drugs* 1988; 36: 193-228.
3. Neu HC. *Lancet* 1987; 2: 1319-22.
4. Hoigné R, Malinverni R, Schopfer K. *A Meyler's side effects of drugs*, 11ª ed, dir por MNG Dukes. Amsterdam: Elsevier, 1988; 617-9.
5. Stricker BHCH, Slagboom G, Demaeseneer R, et al. *Br Med J* 1988; 297: 1434-5.
6. Tuomisto J, Idänpään-Heikkilä JE. En *Side effects of drugs, Annual 12*, dir per MNG Dukes y L Beeley. Amsterdam: Elsevier, 1988; 248-54.
7. Campoli-Richards DM, Monk JP, Price A, et al. *Drugs* 1988; 35: 373-447.
8. Terp DK, Rybak MJ. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21: 566-74.
9. Prince RA, Casabar E, Adair CG, et al. *J Clin Pharmacol* 1989; 29: 650-4.
10. Davis H, McGoodwin E, Reed G. *Ann Intern Med* 1989; 111: 1041-3.

Rectificación

En el último Butlletí Groc (Vol. 2, n.º 2, pág. 7) hay un error. En la descripción de las reacciones adversas producidas por captopril y enalapril notificadas en Cataluña, el caso de galactorrea acompañada de hipersialorrea es, en realidad, un caso de ginecomastia asociada a hipersialorrea.

Lo que se debe notificar

El Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas estimula la notificación de todos los efectos adversos observados en la asistencia hospitalaria y extrahospitalaria, y en particular los siguientes:

- Todas las sospechas de reacciones en pacientes tratados con **fármacos de reciente introducción en terapéutica.**
- Todas las sospechas de reacciones que
 - sean mortales
 - pongan en peligro la vida del paciente
 - provoquen ingreso hospitalario
 - alarguen la estancia hospitalaria
 - provoquen ausencia laboral o escolar
 - sean malformaciones congénitas
 - o bien sean otros efectos irreversibles

El programa de la tarjeta amarilla se realiza en las Comunidades Autónomas de Cataluña, Cantabria, Castilla-León, Castilla-La Mancha, Euskadi, Navarra y Valencia, en el marco del *Sistema Español de Farmacovigilancia*. Con la información recogida, en la que se asegura la confidencialidad del nombre del paciente y del nombre del médico notificador, nuestro centro contribuye, junto con otros 28 centros de sendos países, al Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, que ha acumulado más de 600.000 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a fármacos. Sólo la acumulación de un número elevado de notificaciones puede ayudar a descubrir y valorar nuevas asociaciones causales, hasta ahora no identificadas, entre el uso de un fármaco y la producción de una determinada patología.

ISSN 0214-1930

© Institut Català de Farmacologia. CS Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron s/n, 08035 Barcelona. El Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y persigue la promoción de un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicadas en **Butlletí Groc** no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.

Suscripciones: España, 1.000 ptas; extranjero 10 \$. Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia.

Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho per escrit a l'Institut Català de Farmacologia.