



**Unidad de Farmacovigilancia**  
**Departamento de Farmacología y Terapéutica**  
*Universidad de la República Oriental del Uruguay*  
*Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas*

## **Fluoroquinolonas de uso sistémico o inhalado: riesgo de insuficiencia valvular y regurgitación cardíaca:**

*Dra. Florencia Galarraga, Dra. Noelia Speranza*

**Diciembre 2020**

En setiembre de 2020 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emite una nota de seguridad sobre el riesgo de insuficiencia valvular y regurgitación cardíaca con el uso de fluorquinolonas, tanto sistémico como inhalados. <sup>(1)</sup>

### **Características farmacológicas de las fluoroquinolonas.**

Las quinolonas fluoradas, en general, poseen un amplio espectro antibacteriano, que abarca bacterias grampositivas, gramnegativas y micobacterias. Su estructura química común es el anillo 4-oxo-1,4-dihidroquinoleína, siendo especialmente importante la incorporación de un átomo de flúor en posición 6 y el grupo piperazínico heterocíclico en la 7, que aumentan su espectro de actividad antibacteriana. Producen un efecto bactericida sin afectar la integridad de la pared celular. Dentro de la célula inhiben la ADN-girasa, alterando así la síntesis del ADN, al bloquear la reacción de superenrollamiento dependiente del ATP catalizada por la girasa, sin modificar la estructura de los cromosomas humanos. La resistencia a fluoroquinolonas se produce por mutación espontánea de origen cromosómico, alteración de la permeabilidad de la membrana, plásmidos y bombas de eflujo. <sup>(2,3)</sup>

Sobre sus características farmacocinéticas, su escasa unión a proteínas, el bajo grado de ionización y la elevada solubilidad en agua favorecen su transporte al extravascular, alcanzando concentraciones incluso superiores a las plasmáticas en muchos tejidos (mucosa bronquial y gástrica, riñón, pulmón y líquido sinovial). Las fluoroquinolonas atraviesan la placenta y se concentran en el líquido amniótico. Se eliminan por la leche, por lo que deben evitarse durante el embarazo y la lactancia. <sup>(2,3)</sup>

La incidencia de efectos adversos es baja (8-10%) y en su mayoría son leves. Todas pueden originar molestias gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia o dolor abdominal. Dentro de los efectos adversos cardiovasculares, se han asociado las

fluoroquinolonas con prolongación del QT en el electrocardiograma, pudiendo desencadenar arritmias o torsada de puntas, por lo que se recomienda no asociar fluoroquinolonas a bloqueantes de canales de potasio, a otros fármacos con efectos similares y antiarrítmicos. Además, deben evitarse en pacientes con miocardiopatías, bradicardia, hipopotasemia o hipomagnesemia. <sup>(2,3)</sup>

### **Evolución de las alertas para fluorquinolonas:**

Las alertas por el uso de fluorquinolonas y reacciones adversas relacionadas con el tejido conjuntivo surgen en el 2016, donde la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés) de Estados Unidos aprueba cambios en el etiquetado de estos medicamentos e informa efectos secundarios discapacitantes y potencialmente permanentes en tendones, músculos, sistema nervioso y articulaciones. <sup>(4)</sup>

En 2018 el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés) evaluó el impacto de las reacciones adversas incapacitantes, de duración prolongada y potencialmente irreversibles que afectan al sistema nervioso y musculoesquelético. Las conclusiones de este informe fueron, que las reacciones musculoesqueléticas y del sistema nervioso constituyen un efecto de clase y que siempre se deben prescribir estos antibióticos haciendo un balance riesgo-beneficio. <sup>(5)</sup>

### **Nueva alerta de seguridad:**

En setiembre de 2020 la AEMPS lanza una alerta sobre el riesgo de insuficiencia valvular y regurgitación cardíaca con el uso de fluorquinolonas de administración sistémica o inhalada. La seguridad de este tipo de antibióticos se viene evaluando hace varios años, habiéndose restringido sus indicaciones e incluyéndose en las fichas técnicas el riesgo de disección y aneurisma de aorta. <sup>(1)</sup>

Los datos surgen a partir de un estudio publicado en 2019 en el *Journal of the American College of Cardiology*. Este estudio plantea como hipótesis el daño del tejido conectivo a nivel del aparato valvular, la degradación de la matriz extracelular en células expuestas a fluorquinolonas, inhibición de las metaloproteinasas de la matriz e incremento de la degradación y deterioro de la producción de colágeno. Todo esto llevaría al aumento del riesgo de aneurisma de aorta y eventos agudos de aorta. <sup>(6)</sup>

Se realizó un estudio de caso control utilizando la base de datos *U.S. Phar- Metrics Plus database* (IQVIA). Se definieron tres períodos de uso de fluorquinolonas: uso corriente prescripción en los 30 días previos, uso reciente prescripción entre 31-60 días y uso pasado 61 a 365 días. <sup>(6)</sup>

Se realizó previamente un análisis de desproporcionalidad, utilizando la base de datos de la FDA, *Food and Drug Administration Adverse Events Reporting Systems* (FAERS) y se comparó la insuficiencia valvular causada por fluorquinolonas con insuficiencia valvular no relacionada a fluorquinolonas. El análisis de desproporcionalidad realizó la búsqueda con los siguientes términos: *aortic valve replacement, aortic valve repair, aortic valve incompetence, aortic valve disease, mitral valve replacement, mitral valve repair, mitral valve disease, mitral valve incompetence, and mitral valve prolapse*, en el período de 2004 a 2018 y el seguimiento de fármacos por vía oral: *ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, gemifloxacin, gatifloxacin, lomefloxacin, y norfloxacin*. Se incluyó *gatifloxacin*, pese a ser retirada del mercado, en búsqueda de un efecto de clase. Se calcularon los *odds ratios*

(OR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% comparando el número de regurgitación valvular secundaria al uso de quinolonas versus los mismos eventos con todos los demás fármacos, considerando que un  $OR > 1,0$  indica un mayor riesgo. Los resultados del análisis de desproporcionalidad mostraron 102 eventos reportados de regurgitación por fluorquinolonas y 6,099 reportes con otros fármacos de 2004 a 2018 reportados en FAERS con un OR 1.45 (IC 95% 1.20 a 1.77).<sup>(6)</sup>

Para la realización del caso control se incluyeron como eventos enfermedad o insuficiencia de la válvula mitral, enfermedad o insuficiencia de la válvula aórtica, trastornos de la válvula aórtica o mitral y insuficiencia de la válvula aórtica o mitral y se excluye: fiebre reumática, faringitis estreptocócica y endocarditis, dado que estas patologías pueden aumentar el riesgo per sé de patología valvular. Se utilizaron como controles pacientes en tratamiento con amoxicilina, dado que es ampliamente prescrito, de bajo espectro y no se asoció con regurgitación valvular, también se utilizó azitromicina como control por ser de espectro más amplio y no relacionarse con regurgitación valvular. Se analizaron 12502 casos y 125020 controles. La población analizada tenía una edad media de 58,1  $\pm$  12,7 años, y eran similares entre sí, aunque en el grupo de casos había mayor prevalencia de fibrilación auricular y enfermedad cardiovascular. El riesgo relativo (RR) ajustado para fluorquinolonas (asumimos que era con uso corriente, dado que los datos incluían la identificación del fármaco, la dosis prescrita y la duración del tratamiento) comparado con amoxicilina fue de 2,4 (IC 95% 1,82 a 3,16). Al realizar el desglose por fármaco, 48,5% había estado expuesto a ciprofloxacina, 44,2% a levofloxacina, 7% a moxifloxacina y 0,3% a gemifloxacina. El RR ajustado para los usuarios actuales de fluorquinolonas vs azitromicina fue de 1.75 (IC 95% 1.34 a 2.29). El RR ajustado comparado con los usuarios recientes de amoxicilina fue 1.47 (IC 95% 1.03 a 2.09), el RR ajustado comparado con uso reciente de azitromicina 1.37 (95%CI: 0.95 to 1.98) y el RR para los usuarios en el pasado de amoxicilina y azitromicina fue cercano a 1.<sup>(6)</sup>

Al estratificar por tipo de insuficiencia valvular se encontraron 9744 casos de insuficiencia mitral y 2309 de insuficiencia aórtica. El RR ajustado con el uso corriente para insuficiencia mitral en comparación con amoxicilina y azitromicina fue de 2,25 (IC 95% 1,77 a 2,87) y 1,75 (IC 95% 1,37 a 2,22), respectivamente, mientras que el RR ajustado para insuficiencia aórtica en comparación con amoxicilina y azitromicina fue de 2,24 (IC del 95% 1,30 a 3,87) y 1,90 (IC del 95% 1,06 a 3,42) respectivamente. El RR para los usuarios anteriores de fluoroquinolonas para los tres análisis (general y estratificado) fue cercano a uno.<sup>(6)</sup>

## **Conclusiones:**

Las recomendaciones de la AEMPS a partir de esta alerta son:

- En aquellos pacientes que presenten factores de riesgo para el desarrollo de regurgitación e insuficiencia valvular cardíaca, sólo se prescribirán antibióticos fluoroquinolónicos de administración sistémica o inhalada si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales y una vez se hayan descartado otras opciones terapéuticas.
- Entre las patologías que predisponen a la aparición de regurgitación o insuficiencia valvular cardíaca se encuentran las valvulopatías cardíacas congénitas o preexistentes, enfermedades del tejido conectivo (como por ejemplo síndrome de Marfan o síndrome de Ehlers-Danlos), síndrome de Turner, enfermedad de Behçet, hipertensión arterial, artritis reumatoide y endocarditis infecciosa.

- Se informará a los pacientes para que soliciten atención médica de inmediato en caso de que aparezcan síntomas sugestivos tales como disnea aguda, palpitaciones o edema abdominal o de las extremidades inferiores. <sup>(1)</sup>

Desde el Departamento de Farmacología y Terapéutica la información a brindar a partir de este tipo de alertas es que estamos ante un efecto adverso conocido y plausible de las fluorquinolonas, del que se cuenta hoy en día con más evidencia y más caracterización, por lo que se recomienda limitar el uso de estos antibióticos en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de valvulopatías.

Siempre se debe recordar la importancia de la adecuada selección de antibióticos, basada en las características del paciente, el antibiótico y el microorganismo implicado, para favorecer su uso racional. Con esta advertencia se pone foco en comorbilidades de los pacientes que pueden determinar un uso más riesgoso de este grupo de antibióticos.

### **Bibliografía:**

1. Nota informativa: Fluoroquinolonas de uso sistémico o inhalado: riesgo de insuficiencia valvular y regurgitación cardíaca.  
<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/fluoroquinolonas-de-uso-sistemico-o-inhalado-riesgo-de-insuficiencia-valvular-y-regurgitacion-cardiaca/>
2. Farmacología humana, Florez J. 6ta edición. Capítulo 65 Quinolonas, Sulfamidas. trimetroprima. Cotrimoxazol. Nitrofurantoína. Antisépticos. A. Mediavilla, J. Florez, JR. Azanza, B. Sádaba.
3. Ficha técnica Ciprofloxacino.CIMA; AEMPS:  
[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62300/FichaTecnica\\_62300.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62300/FichaTecnica_62300.html)
4. Alerta farmacológica. Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: La FDA aconseja restringir el uso de antibióticos a base de fluoroquinolonas para ciertas infecciones sin complicaciones; advierte sobre efectos secundarios discapacitantes que pueden presentar. Diciembre 2016  
<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/comunicado-de-la-fda-sobre-la-seguridad-de-los-medicamentos-la-fda-aconseja-restringir-el-uso-de>
5. Nota informativa: Quinolonas y fluoroquinolonas de administración sistémica: nuevas restricciones de uso. Octubre 2018.  
[https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2018/ni\\_muh\\_fv-14-2018-quinolonas-fluoroquinolonas/](https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2018/ni_muh_fv-14-2018-quinolonas-fluoroquinolonas/)
6. Etminan, M; Sodhi, M; BSC, Ganjizadeh-Zavareh, S et al. Oral fluoroquinolones and risk of Mitral and aortic regurgitation. JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY VOL. 74, NO. 11, 2019