

CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

NOTA INFORMATIVA 11-20

ACTUALIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE FLUOROQUINOLONAS

09 de noviembre de 2020

El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) de la Dirección de Regulación de Productos de Interés Sanitario del Ministerio de Salud, comunica a los profesionales de la salud sobre nueva información de seguridad para los antibióticos que contienen fluoroquinolonas en su formulación.

Las fluoroquinolonas son una clase de antibióticos que actúa inhibiendo la ADN-girasa responsable de que se enrolle el ADN, actuando sobre las bacterias en fase estacionaria de crecimiento y poseen acción antibacteriana.

1. Riesgo de hipoglicemias y efectos secundarios en la salud mental:

En noviembre del 2016 ¹, el CNFV comunicó mediante Nota Informativa 04-16 sobre el riesgo de efectos secundarios graves y restricciones de uso de este grupo de medicamentos con base en los análisis comunicados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés).

Ante estos nuevos hallazgos de seguridad la FDA ha llevado a cabo una evaluación de la información de seguridad de estos medicamentos y en julio del 2018 ² informó que solicitaría reforzar las advertencias actuales de estos antibióticos, debido a que pueden causar importantes hipoglucemias y determinados efectos secundarios en la salud mental. La hipoglucemia puede causar graves problemas, incluido el coma, en especial en personas mayores y pacientes con diabetes que toman medicamentos para reducir el azúcar en la sangre. Esta actualización afectaría solamente a las formulaciones de fluoroquinolonas administradas por vía oral o inyectable.

La FDA revisó datos obtenidos de la post-comercialización referentes a reacciones adversas de coma hipoglucémico de las cinco fluoroquinolonas aprobadas al momento en que la FDA realizó su análisis de seguridad. Las fluoroquinolonas incluidas fueron ciprofloxacina, gemifloxacina, levofloxacina, moxifloxacina y ofloxacina. Una nueva fluoroquinolona, la delafloxacina, fue aprobada el 19 de junio de 2017 y no se incluyó en la revisión de la clase. Sin embargo, la FDA prevé las mismas reacciones adversas para la delafloxacina, debido a que este medicamento se encuentra dentro de la misma clase de fluoroquinolonas. Esta revisión de seguridad se basó en informes de reacciones adversas posteriores a la comercialización encontrados en la base de datos del Sistema de Notificaciones de Reacciones Adversas de la FDA (FAERS) y publicados en bibliografía médica.

1 <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/consulta-de-alertas-de-seguridad/3155-22-de-noviembre-de-2016-riesgo-de-efectos-secundarios-graves-y-restricciones-con-el-uso-de-fluoroquinolonas/file>

2 <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-refuerza-la-informacion-de-seguridad-sobre-hipoglucemia-grave-y-efectos-secundarios-en-la>

La FDA identificó 56 informes en el FAERS desde octubre de 1987 hasta abril de 2017 y 11 casos más en bibliografía médica. La mayor parte de los pacientes tenía factores de riesgo de hipoglucemia como edad avanzada, diabetes, insuficiencia renal y uso simultáneo de hipoglucemiantes, especialmente sulfonilureas. También se encontraron 13 casos de muerte, algunos de estos pacientes estaban en tratamiento con fluoroquinolonas debido a infecciones relativamente no complicadas como infección urinaria o de las vías respiratorias superiores y por profilaxis post operatoria. En otros pacientes, constaba insuficiencia renal, la cual aumenta el riesgo del paciente de sufrir hipoglucemia y es un factor de riesgo independiente de muerte.

En este mismo comunicado, la FDA indicó que también había realizado una revisión de reacciones adversas psiquiátricas. La revisión de seguridad se basó en un análisis de informes de reacciones adversas posteriores a la comercialización incluidos en la base de datos del FAERS y publicados en bibliografía médica. En dicha revisión identificaron que las reacciones adversas psiquiátricas no eran congruentes en las etiquetas de los medicamentos. Las etiquetas de las fluoroquinolonas aprobadas por la FDA en ese momento incluían muchas reacciones adversas psiquiátricas en la sección Advertencias y precauciones, por ejemplo, alucinaciones, psicosis, confusión, depresión, ansiedad y paranoia. En un esfuerzo por armonizar las reacciones adversas psiquiátricas descritas en las etiquetas de los medicamentos de toda la clase de fluoroquinolonas, la FDA solicitó que todas las fluoroquinolonas incluyeran seis reacciones adversas psiquiátricas (trastornos de la atención, alteraciones de la memoria, delirio, nerviosismo, agitación y desorientación) en Efectos en el sistema nervioso central de la sección Advertencias y precauciones de las etiquetas. Por otra parte, trastornos de la atención, alteraciones de la memoria y delirio son nuevas reacciones adversas que se agregarían en las etiquetas de toda la clase de fluoroquinolonas. Nerviosismo, agitación y desorientación ya estaban enumerados en las etiquetas de las fluoroquinolonas y ahora se agregarán en la sección Advertencias y precauciones de cada etiqueta de los medicamentos para armonizar las etiquetas en toda la clase de fluoroquinolonas. Los nuevos cambios en las etiquetas harán que las reacciones adversas psiquiátricas sean más notorias y congruentes.

2. Aneurisma aórtico o disección aórtica asociada al uso de fluoroquinolonas:

En diciembre de 2018 ³, la FDA realizó una nueva revisión de los casos reportados mediante el FAERS así como de cuatro estudios observacionales ^{4,5,6,7} publicados, que mostraron un mayor riesgo de ocurrencia de eventos raros pero graves como aneurisma aórtico o disección aórtica asociados con el uso de fluoroquinolonas. La forma en que algunos estudios fueron diseñados o se llevaron a cabo y cómo se analizaron los datos, podría afectar las conclusiones; sin embargo, tomados en conjunto, los resultados de los cuatro estudios proporcionan evidencia consistente de una relación entre el uso de fluoroquinolonas y el aneurisma aórtico o la disección aórtica. El mecanismo subyacente para

3 <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-increased-risk-ruptures-or-tears-aorta-blood-vessel-fluoroquinolone-antibiotics>

4 Lee CC, Lee MG, Chen YS, et al. Risk of Aortic dissection and aortic aneurysm in patients taking oral fluoroquinolone (Riesgo de disección aórtica y aneurisma aórtico en pacientes que toman fluoroquinolona oral). JAMA Int Med 2015;175(11):1839-1847.

5 Pasternak B, Inghammar M, Svanstrom H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study (El uso de fluoroquinolona y el riesgo de aneurisma aórtico y disección aórtica: estudio de cohorte nacional). BMJ. 2018;360:k678.

6 Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study (Las fluoroquinolonas y los eventos adversos graves asociados con el colágeno: un estudio de cohorte longitudinal). BMJ Open. 2015;5(11):e010077.

7 Lee CC, Lee MG, Hsieh R, et al. Oral fluoroquinolone and the risk of aortic dissection (Las fluoroquinolonas orales y el riesgo de disección aórtica). J Am Coll Cardiol. 2018;72(12):1369-1378.

este riesgo no puede determinarse a partir de estos estudios y el riesgo hereditario de aneurisma aórtico puede variar según la población. Se ha estimado el riesgo hereditario de 9 por cada 100 000 personas por año en la población general, hasta 300 eventos de aneurisma aórtico por cada 100 000 personas por año en personas con mayor riesgo. Debido a que los múltiples estudios mostraron tasas más altas, aproximadamente el doble de riesgo de aneurisma aórtico, ruptura y disección en personas que tomaban fluoroquinolonas, la FDA determinó que las advertencias estaban justificadas para alertar a los profesionales de la salud y pacientes.

Las fluoroquinolonas no deben usarse en pacientes con mayor riesgo, a menos que no existan otras opciones de tratamiento disponibles. Las personas con mayor riesgo incluyen aquellas con antecedentes de obstrucciones o aneurismas (protuberancias anormales) de la aorta u otros vasos sanguíneos, presión arterial alta, ciertos trastornos genéticos que involucran cambios en los vasos sanguíneos y personas de edad avanzada.

3. Insuficiencia valvular y regurgitación cardíaca con el uso de fluoroquinolonas:

Más recientemente, en setiembre de 2020, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS, por sus siglas) informó que, tras una nueva revisión de este grupo terapéutico, se pone ahora de manifiesto la posible aparición de insuficiencia valvular y regurgitación cardíaca durante el tratamiento con estos medicamentos.

Los datos analizados en esta ocasión han sido los procedentes de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas, así como los resultados de dos estudios:

-Un estudio epidemiológico ⁸, en el que se observó que los pacientes tratados con fluoroquinolonas sistémicas, tenían aproximadamente el doble de riesgo de padecer regurgitación mitral/aórtica que los pacientes tratados con amoxicilina o azitromicina.

- Un estudio experimental ⁹, que indica que se produce una degradación del colágeno tras la exposición a ciprofloxacino de los miofibroblastos aórticos donados por pacientes con aortopatía, incluyendo regurgitación aórtica. La degradación de colágeno se postuló también en la asociación de las fluoroquinolonas con las alteraciones de tendones y aorta.

Dado lo anterior, el CNFV solicitará actualizar la información de seguridad de dichos medicamentos y se mantendrá en constante búsqueda y revisión de nuevos hallazgos que permitan complementar la nueva información de seguridad comunicada en esta nota informativa.

Los medicamentos registrados en el Ministerio de Salud que contienen en su formulación alguna fluoroquinolona se encuentran en el Anexo 1 de esta nota informativa.

⁸ Etminan M, Sodhi M, Ganjizadeh-Zavareh S, Carleton B, Kezouh A, Brophy JM. Oral Fluoroquinolones and Risk of Mitral and Aortic Regurgitation. J Am Coll Cardiol. 2019 Sep 17;74(11):1444-1450.

⁹ Guzzardi DG, Teng G, Kang S, Geeraert PJ, Pattar SS, Svystonyuk DA, Belke DD, Fedak PWM. Induction of human aortic myofibroblast-mediated extracellular matrix dysregulation: A potential mechanism of fluoroquinolone-associated aortopathy. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019 Jan;157(1):109-119.

Así mismo, se recomienda a los profesionales de la salud:

- Tener presente los potenciales riesgos de la hipoglucemia con el uso de las fluoroquinolonas, el cual puede causar coma y que se presentan con más frecuencia en personas mayores y pacientes con diabetes que utilizan hipoglucemiantes orales o insulina.
- Informar a los pacientes y cuidadores sobre los síntomas de la hipoglucemia, controlar con cuidado la glucemia de estos pacientes y hablar con ellos sobre cómo deben tratarse si tienen síntomas de hipoglucemia.
- Informar a los pacientes sobre el riesgo de presentar reacciones adversas psiquiátricas con el uso de estos medicamentos, las cuales pueden aparecer después de una sola dosis.
- Suspender de inmediato el tratamiento con fluoroquinolonas si el paciente informa cualquier efecto secundario del sistema nervioso central, incluidas reacciones adversas psiquiátricas, o trastornos de la glucemia y cambiar por un antibiótico que no sea del grupo de las fluoroquinolonas, de ser posible.
- Considerar otras alternativas terapéuticas (a los antibióticos a base de fluoroquinolonas), en pacientes que tienen un riesgo particularmente mayor, por tener un aneurisma aórtico o que están en riesgo de sufrir un aneurisma aórtico; tal es el caso de pacientes con enfermedades vasculares periféricas ateroscleróticas, hipertensión arterial, ciertos trastornos genéticos como el Síndrome de Marfan y el Síndrome de Ehlers-Danlos y pacientes de edad avanzada.
- Prescribir fluoroquinolonas a este tipo de pacientes solo cuando no haya otras opciones terapéuticas disponibles, e informarles que deben comunicarse con el médico inmediatamente ante cualquier síntoma asociado con un aneurisma aórtico.
- Informar a los pacientes con diagnóstico de aneurisma y que necesariamente deben recibir tratamiento con fluoroquinolonas, que busquen atención médica rápidamente si experimentan cualquiera de los siguientes indicios o síntomas de un aneurisma aórtico:
 - Sensación punzante en la zona del estómago.
 - Dolor profundo en la espalda o a los lados de la zona del estómago.
 - Dolor constante, persistente en la zona del estómago que dura horas o días.
 - Dolor en la mandíbula, cuello, espalda o tórax.
 - Tos o ronquera.
 - Falta de aliento y dificultad para respirar o tragar.
- Interrumpir el tratamiento con fluoroquinolonas inmediatamente si un paciente reporta efectos secundarios que sugieren un aneurisma aórtico o disección aórtica.

- Prescribir antibióticos que contengan fluoroquinolonas de administración sistémica sólo en aquellos pacientes que presenten factores de riesgo para el desarrollo de regurgitación e insuficiencia valvular cardíaca, únicamente si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales y una vez que se hayan descartado otras opciones terapéuticas.
- Tener presente que 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.
- Informar a los pacientes para que busquen atención médica de inmediato en caso de que aparezcan síntomas sugestivos tales como disnea aguda, palpitaciones o edema abdominal o de las extremidades inferiores.

Así mismo, se dan las siguientes recomendaciones especiales para los pacientes y cuidadores:

- Informar a su médico si están tomando medicamentos para la diabetes cuando se esté considerando recetar un antibiótico y también si tienen hipoglucemia o síntomas de ella cuando toman alguna fluoroquinolona. En caso de pacientes con diabetes, su médico puede pedirles que se controlen la glucemia con más frecuencia cuando tomen alguna fluoroquinolona. Las señales o los síntomas precoces de hipoglucemia incluyen los siguientes:
 - Confusión
 - Palpitaciones o pulso muy acelerado
 - Mareos
 - Palidez
 - Inestabilidad
 - Sudor
 - Apetito inusual
 - Temblor
 - Dolor de cabeza
 - Debilidad
 - Irritabilidad
 - Ansiedad inusual
- Consultar con su médico sobre cómo tratarse si sospecha que tiene hipoglucemia. Los síntomas de hipoglucemia pueden evolucionar y volverse mortales. Por lo tanto, busque atención médica inmediatamente si presenta síntomas más graves, entre ellos, confusión, incapacidad de realizar tareas de rutina, visión borrosa, convulsiones o pérdida de consciencia.
- Informar a su profesional de la salud de inmediato si observan cambios en el estado de ánimo, en el comportamiento o en el pensamiento.

- Buscar atención médica inmediata, si experimenta alguno de los siguientes síntomas:
 - Dolor repentino, intenso y constante en el estómago (que dura horas o días), el tórax o la espalda
 - Sensación punzante en la zona del estómago
 - Dolor en la mandíbula, cuello
 - Dolor en el pecho que empeora con el ejercicio y mejora en reposo
 - Falta de aliento
 - Hinchazón de los tobillos o del abdomen (edema),
 - Fatiga
 - Palpitaciones
 - Tos o ronquera
 - Dificultad para respirar o tragar
- Reportar al profesional de la salud cualquier sospecha de reacción adversa que se presente con el uso de las fluoroquinolonas o con cualquier otro medicamento.

Finalmente, el CNFV recuerda la **importancia y el deber de reportar** cualquier sospecha de reacción adversa a los medicamentos que contienen fluoroquinolonas, así como cualquier otro medicamento, ya sea a través del Sistema de Notificación en Línea llamado Noti-FACEDRA, mediante el siguiente link: <https://www.notificacentroamerica.net> o enviando la Tarjeta Amarilla (formato digital disponible en <http://www.ministeriodesalud.go.cr>) al Centro Nacional de Farmacovigilancia, ubicado en el Ministerio de Salud, San José, Distrito Hospital Calle 16, Avenidas 6 y 8, Cuarto piso del Edificio Norte, Tel/Fax: 2257-20-90



Dra. Ileana Herrera Gallegos
Directora a.i
REGULACIÓN DE PRODUCTOS DE INTERÉS SANITARIO

MVR/XVC

ANEXO 1
Medicamentos registrados en el Ministerio de Salud que contienen en su formulación alguna fluoroquinolona

Nombre	Registro Sanitario
CIPROFLOXACINO	
Indpro-500 (Ciproflofaxina) tabletas recubiertas	5211-AKK-8235
Ciprofloxacina Calox 500 mg tabletas recubiertas	2101-PU-4658
Proflaxin 500	2101-CL-16434
Floxacin 500 mg tabletas	2101-A-2938
Ciprofloxacina 500 mg tabletas recubiertas	M-GT-15-00193
Ciprofloxacina Lisan 500 mg tabletas recubiertas	2101-YK-7827
Ciprofloxacino 500mg tabletas recubiertas La Santé	3101-ZU-2905
Ciprofloxacina FC tabletas 500mg	5406-ARD-2831
Ultracina® (ciprofloxacina) 500 mg	2103-ANF-7614
Ciproxina infusión 0.1 g y 0.2 g solución para infusión	4101-CG-6830
Cipro-Denk 500 mg comprimidos con cubierta pelicular	4101AIY5958
Ciprovless	M-IN-20-00261
Ciprofloxacina 500. Ciprofloxacina 500mg tabletas recubiertas	M-IN-20-00111
Cipronax ciprofloxacina 500mg	M-TW-20-00118
Ciprofloxacina 500 mg tabletas recubiertas usp	5211-AWH-8049
Antox 500 mg	M-CH-17-00277
Ziproflox ciprofloxacino 500 mg.	M-PE-14-00327
Ciprofloxacino 500mg Genfar tableta recubierta	3101-XM-2148
Cinaflox ciprofloxacino (clorhidrato monohidrato) 500 mg tabletas recubiertas	2101-ABY-13630
Ciprofloxacino (clorhidrato monohidratado) 500 mg	2101-ABY-14420
Soriflox 200mg/100ml solución inyectable	M-GT-17-00133
Ciprofloxacino MK(clorhidrato) 500mg	2102-BA-15715
Ciprofloxacino 500mg	M-CO-17-00500
Ciprofloxacino Normon 500 mg comprimidos recubiertos con película efg	4113-ÑM-0199
Soriflox ciprofloxacino 500mg tabletas recubiertas	2103-AXD-1749
ciprofloxacino base 500mg (como ciprofloxacino clorhidrato) tabletas recubiertas	M-IN-16-00331
Ciproxina XR 500 mg comprimidos recubiertos de liberación prolongada	4101-CG-0930

Ciproxina XR 1000 mg comprimidos recubiertos de liberación prolongada	4101-CG-0913
Ciprofloxacino Comprimidos Recubiertos 500mg	M-CL-20-00019
Ciprolin	M-PE-18-00144
LEVOFLOXACINO	
Levofloxacino Calox 750 mg Tabletas Recubiertas	M-CR-15-00542
Levofloxacino Calox 500 mg tabletas recubiertas	M-CR-14-00075
Levofloxacina 500 mg Lacofa tabletas recubiertas	M-CR-17-00163
Levofloxacina 750 mg Lacofa tabletas recubiertas	M-CR-17-00164
Flovox 500	2101-CL-6846
Floximax levofloxacino (hemihidrato) 500mg tabletas recubiertas	2101-ABY-7939
Floximax Levofloxacino (hemihidrato) 750 mg tabletas recubiertas	2101-ABY-7147
Levofloxacino 500 mg tabletas recubiertas	M-CR-14-00060
Levofloxacino 750 mg tabletas recubiertas	M-CR-14-00061
Quinobiot comprimidos recubiertos 500 mg	3503-AAZ-2546
Elisor levofloxacina 500mg/100ml solución inyectable	M-GT-18-00085
Elisor levofloxacina 500 mg	M-GT-14-00375
Elisor levofloxacina 750mg	M-GT-14-00374
Levofloxacina 500 mg tableta recubierta	M-GT-16-00237
Levofloxacino tabletas recubiertas 500 mg genfar	3101-XM-3423
Levofloxacino mk 500mg tabletas recubiertas	2102-BA-15878
Fenalex 500 mg (levofloxacina) 500 mg tabletas recubiertas	2103-ANF-6012
Primeris 500 (levofloxacina) 500 mg comprimidos recubiertos	2103-ÑG-2745
Astefor 750 comprimidos recubiertos	2103-YD-6933
Astefor 500 comprimidos recubiertos	2103-YD-6932
Primeris 750	2103-ÑG-7421
Levofloxacina 500mg Sandoz	4106-HE-6787
Levofloxacino normon 500 mg comprimidos recubiertos con película efg	4113-ÑM-8620
Levofloxacino normon 5 mg/ml solución para perfusión efg	4113-ÑM-7469
Levofloxacina 500 mg tableta recubierta	M-GT-16-00457
Fenalex 750 mg tableta recubierta	2103-ANF-9148
Zenic 500	M-AR-16-00409
Zenic 750	M-AR-16-00408
Melitase 750mg comprimidos recubiertos	3301-AZV-707

Melitase 500mg comprimidos recubiertos	3301-AZV-3611
Argeflox 500 mg	M-MT-16-00529
Floxaprin 750 mg comprimidos recubiertos	M-GT-17-00107
Floxaprin 500 mg comprimidos recubiertos	2103-ALM-2780
Elequine 500 mg tabletas	1007-FG-4099
Levofloxacin 5mg/ml (como levofloxacin hemihidratado) solucion esteril inyectable	M-CN-15-00050
Evocs iii levofloxacin tabletas recubiertas 750mg	M-MX-15-00512
Primeris (levofloxacin) 25 mg / ml solucion inyectable	2103-ÑG-7495
Tavanic 500 mg / 100 ml solución inyectable para infusión	4101-AQS-11422
Nexquin 500 (levofloxacin tabletas recubiertas 500 mg)	M-IN-15-00248
Floximax levofloxacin hemihidrato 750 mg	M-BR-20-00263
Floximax 500 mg	M-BR-20-00174
Levofloxacin 750 adiuvo	M-IN-16-00584
Levofloxacin 750 mg	M-CO-18-00205
Dinaton 500 mg tabletas recubiertas	M-CR-19-00414
Dinaton 750 mg tabletas recubiertas	M-CR-19-00416
Levofloxacin (hemihidrato) 5 mg/ml solución inyectable	M-KR-19-00138
Levo-Denk 500 mg comprimidos con cubierta pelicular	4101-AIY-8777
Elequine 750 mg tabletas	1007-FG-4142
Levofloxacin 5 mg/ml (hemihidrato) solucion inyectable	M-IN-18-00170
Quinofres levofloxacin (hemihidrato) 500 mg/100 ml solución inyectable	1007-YC-9196
Levoflox-denk 5mg/ml solucion para infusion	M-DE-18-00048
Bredelin	M-MX-20-00182
MOXIFLOXACINO	
La Santé Moxifloxacin 400mg	3101-ZU-3077
Nexanti TM 400mg/250ml IV	M-GR-18-00078
Avelox IV. solución para infusión	4101-CG-15455
Moxaval comprimidos recubiertos 400 mg	3503-AUM-8202
Moxifloxacin 400 mg comprimido recubierto	M-BR-17-00481
Clorhidrato de moxifloxacin 1.6 mg / ml solucion inyectable	M-BR-18-00194
Moxicin 400 mg tabletas recubiertas	M-TW-18-00251
OFLOXACINO	
Quinostat 400mg tabletas recubiertas	2103-AXD-1327