

Trabajo Fin de Grado

# Farmacovigilancia de las fluoroquinolonas

Pharmacovigilance of fluoroquinolones

**Autora:**

Lucía Azcárate Sedano

**Directores:**

M.<sup>ª</sup> Cristina Navarro Pemán

Francisco Javier Lanuza Giménez

## CONTENIDO

<b>RESUMEN</b> .....	<b>3</b>
<b>PALABRAS CLAVE</b> .....	<b>3</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>4</b>
<b>KEY WORDS</b> .....	<b>4</b>
<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>5</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>6</b>
<b>FLUOROQUINOLONAS</b> .....	<b>7</b>
Clasificación .....	7
Mecanismo de acción.....	8
Farmacocinética .....	9
Interacciones farmacológicas .....	10
Indicaciones clínicas .....	10
Reacciones adversas conocidas .....	12
<b>IMPORTANCIA DE LA FARMACOVIGILANCIA</b> .....	<b>14</b>
Farmacovigilancia y Fluoroquinolonas .....	15
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>17</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>17</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>18</b>
BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	18
ANÁLISIS DESCRIPTIVO .....	18
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>20</b>
DATOS GENERALES SOBRE LOS PACIENTES.....	20
DATOS GENERALES DE LAS NOTIFICACIONES Y SUS FUENTES PRIMARIAS .....	21
DATOS SOBRE LOS FÁRMACOS CONTENIDOS EN LAS NOTIFICACIONES .....	22
DATOS SOBRE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.....	24
EVALUACIÓN CUALITATIVA DE LAS REACCIONES ADVERSAS .....	30
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>32</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>44</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>45</b>

## **RESUMEN**

Las fluoroquinolonas son uno de los grupos de antibacterianos con mayores tasas de prescripción en nuestro país por su amplio espectro frente a infecciones frecuentes y diversas. Sin embargo, en los últimos años y siguiendo directrices internacionales, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha publicado varias notas de seguridad sobre potenciales reacciones adversas graves de carácter musculoesquelético, neuropsiquiátrico y cardiovascular en relación a su consumo, recomendando nuevas restricciones de uso.

Ante la ausencia de estudios que recojan una evaluación global sobre las reacciones adversas asociadas al consumo de fluoroquinolonas en España nació este proyecto. Para ello, se ha realizado un análisis descriptivo de las notificaciones espontáneas registradas en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano desde la comercialización de la primera fluoroquinolona y se han comparado los resultados con la literatura médica disponible.

En el periodo a estudio se registraron 5775 reacciones adversas sospechosas de ser producidas por quinolonas fluoradas, produciéndose un número considerable por interacción con otros fármacos. El tipo de reacción adversa más prevalente fue la clínica cutánea, gastrointestinal, musculoesquelética y nerviosa. De acuerdo a la evidencia disponible, levofloxacino es el fármaco asociado a un mayor número de reacciones y notificaciones. Además, es el principio activo más frecuentemente asociado a trastornos tendinosos. Si bien, investigaciones previas atribuyen a ofloxacino un riesgo relativo mayor. Las alteraciones psiquiátricas notificadas se asocian fundamentalmente al consumo de levofloxacino y las nerviosas al de moxifloxacino, aunque no hay consenso científico al respecto. Tal como apoyan algunos autores, moxifloxacino es responsable de la mayor parte de trastornos cardíacos y buena parte de los vasculares. Se analizó también el impacto de las notas de seguridad publicadas y se observó que el porcentaje de reacciones musculoesqueléticas y neuropsiquiátricas notificadas se incrementó mientras que, el porcentaje de trastornos cardíacos se redujo a la mitad.

Los resultados del estudio, pese a las limitaciones encontradas (infranotificación, cumplimentación incompleta de las notificaciones, falta de datos de consumo...), reflejan la importancia de la farmacovigilancia y subrayan la necesidad de desarrollar futuras investigaciones para actualizar el perfil de seguridad de los fármacos comercializados.

## **PALABRAS CLAVE**

Farmacovigilancia, Fluoroquinolonas, Reacciones adversas a medicamentos, Ácido pipemídico, Ciprofloxacino, Levofloxacino, Moxifloxacino, Norfloxacino, Ofloxacino.

## **ABSTRACT**

When it comes to prescription rates, fluoroquinolones are one of the main antibacterial agents in Spain due to their broad spectrum against both frequent and diverse infections. However, the Spanish Agency for Medicines and Health Products, following international guidelines, has published several safety reports in recent years on potential serious adverse reactions to fluoroquinolones of musculoskeletal, neuropsychiatric and cardiovascular nature, recommending new restrictions on their use.

As a consequence of the lack of previous studies providing a global assessment of the fluoroquinolone-related adverse events in Spain, this project was born. Thus, a descriptive study of the spontaneous notifications registered in the database of the Spanish Pharmacovigilance System of Medicinal Products for Human Use ever since the first fluoroquinolone was marketed was conducted. Afterwards, the results were compared to those of the available medical literature.

During the study period, 5775 suspected fluoroquinolone-related adverse reactions were documented, with a considerable number of them occurring due to interactions with other drugs. The most prevalent type of reported events were cutaneous, gastrointestinal, musculoskeletal and nervous reactions. According to the available evidence, levofloxacin presents the highest adverse reaction and reporting rates in our research. It is also the most commonly tendinopathy-associated active substance of the group. Yet, previous research attributes a higher relative risk to ofloxacin. Reported psychiatric disorders are, once again, mainly associated with levofloxacin administration and nervous disorders with moxifloxacin prescription, although there is no scientific consensus on the matter. As supported by some authors, moxifloxacin is responsible for most of the cardiac and vascular reported disorders as well. The analysis of the safety notes' impact revealed that the percentage of reported musculoskeletal and neuropsychiatric reactions increased while that of cardiac disorders halved.

Despite the encountered limitations of the study (under-reporting rates, incomplete filling in of reports, lack of consumption data...), research results underline the importance of pharmacovigilance and highlight the need for future research to update the safety profile of marketed drugs.

## **KEY WORDS**

Pharmacovigilance, Fluoroquinolones, Adverse Drug Reactions, Pipemidic acid, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin.

## ABREVIATURAS

**AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

**AINEs:** antiinflamatorios no esteroideos

**ATP:** adenosín trifosfato

**CBM:** concentración bactericida mínima

**CFVA:** Centro de Farmacovigilancia de Aragón

**CIM:** concentración inhibitoria mínima

**CYP450:** citocromo P450

**DM2:** diabetes mellitus tipo 2

**ECG:** electrocardiograma

**EMA:** Agencia Europea del Medicamento

**EPA:** efecto postantibiótico

**FEDRA®:** Farmacovigilancia Española Datos de las sospechas de las Reacciones Adversas

**GABA-A:** ácido gamma-aminobutírico

**IK<sub>r</sub>:** corrientes de potasio rectificadoras tardías

**INR:** relación normalizada internacional

**ITU:** infección del tracto urinario

**LCR:** líquido cefalorraquídeo

**NAC:** neumonía adquirida en la comunidad

**NCOC:** no clasificable bajo otro concepto

**NMDA:** ácido N-metil-D-aspartico

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PRAN:** Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos

**RAM:** reacción adversa a medicamentos

**S. Aureus MetS:** *Staphylococcus aureus* sensible a metilina

**SEFV-H:** Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano

**Sistema de clasificación ATC:** Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química

**SNC:** sistema nervioso central

**Términos HLT:** términos de alto nivel

**Términos LLT:** términos de bajo nivel

**Términos PT:** términos preferentes

**Términos SOC:** términos órgano

**t<sub>max</sub>:** tiempo máximo

**UCI:** unidad de cuidados intensivos

**VHC:** virus de la hepatitis C

## INTRODUCCIÓN

La palabra antibiótico proviene del griego (*anti*, “contra” y *bios*, “vida”) y hace referencia a cualquier compuesto químico con capacidad de destruir o inhibir el crecimiento de un microorganismo. Es decir, el concepto incluye antivíricos, antifúngicos, antiparasitarios, tuberculostáticos y antibacterianos, la categoría principal (1).

Aunque su uso forma una parte imprescindible de la práctica clínica habitual, la generalización de la prescripción antibacteriana ha requerido décadas de investigación que, todavía hoy, continúa.

El uso de productos naturales con efecto antibiótico se remonta tiempo atrás. Algunos textos del Antiguo Egipto ya describieron los efectos curativos del pan sobre el que se objetivaba el crecimiento de hongos filamentosos. De igual modo, otras sustancias fueron descritas en China o Grecia durante la Edad Media. Si bien, los acontecimientos que sentaron las bases de la medicina moderna tuvieron lugar durante los siglos XIX y XX fundamentalmente (2).

En 1871 Joseph Lister descubrió los efectos de *Penicillium glaucum* sobre el crecimiento bacteriano. Años más tarde, Louis Pasteur describió con exactitud por primera vez lo que conocemos como efecto antibiótico al descubrir que algunas bacterias saprófitas podían destruir, en muestras de orina, los microorganismos que causan el ántrax. A su vez, en 1897, Ernest Duchesne publicó un estudio sobre la inhibición del crecimiento de *E. Coli* gracias a *Penicillium Glaucum* (2,3).

A pesar de lo revolucionario de estos descubrimientos, no fue hasta 1910 cuando Paul Ehrlich logró aislar un compuesto químico con capacidad antibacteriana. Ehrlich es conocido como el padre de la arsfenamina, un derivado arsénico, comercializado bajo el nombre de Salvarsan®, activo frente a *Treponema Pallidum*, agente causal de la sífilis. Más adelante, en 1929, Alexander Fleming descubrió accidentalmente la penicilina (1,2).

Todo ello, motivó el posterior desarrollo de compuestos antibacterianos con fin terapéutico. Así, en 1940, por iniciativa de Howard Florey y Ernst Chain, se utilizó la penicilina por primera vez en humanos (3).

La gran inversión en investigación en lo que se conoce como “la edad de oro” (1940 – 1960) llevó al descubrimiento de 23 nuevas clases de antibacterianos, siendo gran parte del mérito atribuible al estadounidense Waksman.

De esta manera, tan solo una década más tarde, el uso de los antibióticos se generalizó, cambiando de manera radical el mundo de la medicina. Enfermedades infecciosas hasta entonces prácticamente fatales como la tuberculosis, la neumonía o la sepsis, redujeron significativamente sus tasas de mortalidad. Además, su descubrimiento supuso un increíble avance en el ámbito quirúrgico ya que disminuyó el riesgo de infección asociado a cirugías prolongadas y complejas. Tal fue la magnitud de este hito que algunos estudios le atribuyen un aumento de 23 años en la esperanza de vida (1,3).



- **Primera generación:**

Incluye antibacterianos derivados de la naftiridina, de la cinolina, de la piridopirimidina y de la quinoleína. Los fármacos de esta generación tienen actividad frente a enterobacterias y algunos gramnegativos. Dado que alcanzan valores bajos en suero, en la actualidad su uso queda restringido al tratamiento de algunas infecciones no complicadas del tracto urinario. No obstante, la tasa de resistencia es alta y ninguno de estos principios está comercializado en España en la actualidad.

- > No fluoradas: ácido nalidíxico, ácido oxolínico.
- > Fluoradas: ácido pipemídico, enoxacino, tosufloxacino, cinoxacina, flumequina.

- **Segunda generación** (derivados de la quinoleína):

Además de la incorporación de uno o más átomos de flúor, estos compuestos incorporaron un grupo ciclopropilo y una piperazina. Estas modificaciones les confieren mayor actividad frente a microorganismos gramnegativos y algunos patógenos atípicos. Pero, su actividad es prácticamente nula frente a grampositivos y anaerobios.

- > Monofluoroquinolonas: amifloxacino, ciprofloxacino, levofloxacino, norfloxacino, ofloxacino, pefloxacino.
- > Difluoroquinolonas: difloxacino, lomefloxacino.
- > Trifluoroquinolonas: fleroxacino, temafloracino.

- **Tercera generación** (derivados de la quinoleína):

Se introdujeron modificaciones (cloro, pirrolidina...) que aumentaron el espectro a grampositivos y mejoraron la actividad frente a *P.Aeruginosa* y patógenos atípicos, por lo que se conocen popularmente como “respirolonas”. Los fármacos pertenecientes a esta generación presentan mejor absorción por vía oral y mayor semivida. Por el contrario, su fotoestabilidad es menor. Por sus propiedades farmacocinéticas pueden utilizarse en el tratamiento de infecciones sistémicas.

- > Monofluoroquinolonas: gatifloxacino, grepafloxacino.
- > Difluoroquinolonas: esparfloxacino.
- > Trifluoroquinolonas: tosufloxacino.

- **Cuarta generación** (derivados de la quinoleína):

Aportan mejor actividad frente a grampositivos y anaerobios (no así para *P.Aeruginosa*) gracias a la incorporación de un átomo de nitrógeno en la posición 8. Desafortunadamente, su toxicidad ha impedido la comercialización o ha ocasionado la retirada del uso clínico de algunos de ellos.

- > Clinafloxacino, garenoxacino, gemifloxacino, moxifloxacino, sitafloxacino, trovafloxacino...

## Mecanismo de acción

Para ejercer su mecanismo de acción, las quinolonas penetran en las bacterias a través de las porinas, sin afectar la integridad de su pared celular, e inhiben la acción de algunas topoisomerasas (4).

Cuando estos fármacos actúan frente a bacterias gramnegativas inhiben principalmente la subunidad  $\alpha$  de la ADN-girasa. La función principal de esta enzima es evitar un nivel excesivo de enrollamiento del ADN, permitiendo el desplazamiento de los complejos implicados en la replicación y transcripción. Para ello, en condiciones normales, las subunidades  $\alpha$  de la ADN-girasa de las bacterias realizan incisiones en sitios específicos del ADN de una sola banda para posteriormente unir y corregir dichos cortes. Gracias a las quinolonas, se impide la reparación de estas incisiones. Por consiguiente, el ADN pierde su forma superenrollada, aumenta su volumen y la bacteria sufre una elongación anormal. Por otro lado, la principal diana de la acción frente a grampositivos es la topoisomerasa IV, que interviene en la relajación y separación de las hebras de ADN en la replicación. Las quinolonas actúan también sobre la topoisomerasa IV de gramnegativos, pero, este no es el principal mecanismo de acción frente a este tipo de patógenos (1,4,6).

A concentraciones mayores, las quinolonas son capaces de inhibir también las topoisomerasas II presentes en las células eucariotas. Esta enzima, cuya secuencia de aminoácidos presenta homología con la girasa (exclusiva de células procariotas), también interviene en el superenrollamiento del ADN. Por ello, esta característica de los nuevos compuestos quinolónicos abre camino a una potencial actividad antitumoral (4,7).

Aunque el mecanismo de acción sobre las topoisomerasas ha sido descrito en repetidas ocasiones como clave en el efecto antibiótico de las quinolonas, no justifica *per se* su acción bactericida. Si bien el mecanismo íntimo se desconoce, se cree que deben tener lugar acontecimientos posteriores que implican la síntesis, inducida por estrés celular, de proteínas como exonucleasas. Recientemente se ha propuesto la fragmentación del cromosoma como responsable de su acción letal rápida (1,6).

### Farmacocinética

Las fluoroquinolonas tienen un perfil farmacocinético mucho más favorable que las quinolonas de primera generación no fluoradas, teniendo cada una sus particularidades. En general, se caracterizan por su buena absorción oral, con una biodisponibilidad que oscila entre el 50 y el 90%, alcanzando su tiempo máximo ( $t_{max}$ ) 1-3 horas tras la administración. Además, la presencia de alimentos no reduce de forma significativa la absorción oral, aunque puede retrasar el tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática máxima. A este respecto, destaca especialmente el levofloxacin ya que su absorción oral es casi completa, logrando concentraciones plasmáticas similares a las obtenidas tras su administración intravenosa (4,7).

Su concentración inhibitoria mínima (CIM) es similar a la concentración bactericida mínima (CBM) y el efecto postantibiótico (EPA) de este grupo farmacológico es de 3-6h en estafilococos, algunas enterobacterias y *P.Aeruginosa* (6).

El escaso porcentaje de unión a proteínas (preferentemente a la albúmina), su bajo grado de ionización y la elevada solubilidad en agua favorecen el transporte de las fluoroquinolonas al territorio extravascular, garantizando su amplia distribución en el organismo. Estas características, permiten alcanzar concentraciones mayores en el medio intracelular que en plasma. Sus concentraciones en el humor acuoso, aunque inferiores a las plasmáticas, pueden ser suficientes para inhibir bacterias gramnegativas y diversas especies de estafilococos.

Asimismo, las fluoroquinolonas atraviesan parcialmente la barrera hematoencefálica alcanzando concentraciones moderadas en líquido cefalorraquídeo (LCR) que, pueden ser suficientes para inhibir el crecimiento de determinados patógenos. Por su mayor liposolubilidad, la más efectiva en este medio es el ofloxacino (1,4,6,7).

Dado que las fluoroquinolonas tienen la capacidad de atravesar la placenta y concentrarse en el líquido amniótico, su uso durante el embarazo está contraindicado. Igualmente, se desaconseja su administración durante la lactancia pese a que los últimos estudios apuntan a que las concentraciones de metabolitos eliminados en la leche materna son mínimas y asocian bajo riesgo (4).

El metabolismo de los fármacos pertenecientes a la familia de las quinolonas es variable, destacando a nivel hepático las reacciones de conjugación y de oxidación mediadas por el sistema citocromo P450 (CYP450) (1,4).

A su vez, existen diferencias notables respecto a sus vías de eliminación. Ofloxacino por ejemplo es eliminado en orina prácticamente sin modificar mientras que pefloxacino da lugar a metabolitos con actividad antibacteriana conservada, aunque inferior a la del producto inalterado. La eliminación de otros fármacos del grupo, como el norfloxacino es mixta, encontrando metabolitos en bilis, heces y orina. El tiempo medio de eliminación es muy variable, aunque suficiente para permitir un intervalo de administración de 12 o 24h en la mayoría de los casos (1,4,7).

### Interacciones farmacológicas

Por su trascendencia en la clínica, conviene prestar atención a las posibles interacciones farmacológicas. Por ejemplo, la asociación con Warfarina puede producir un aumento del tiempo de protrombina al inhibir su metabolismo hepático, y favorecer fenómenos hemorrágicos. Además, la administración de fluoroquinolonas aumenta los valores séricos de ciclosporina, cafeína y teofilina, y el uso concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) puede aumentar el riesgo de convulsiones y de estimulación del sistema nervioso central (SNC). De cara a la prescripción en pacientes en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina, hay que recordar que puede provocar cuadros de hipoglucemia o hiperglucemia. Por otro lado, cuando entre las 2-4h de su administración oral se ingieren productos que contienen cationes de calcio, magnesio, aluminio, hierro o zinc (antiácidos, suplementos vitamínicos...), la concentración sérica de las quinolonas puede reducirse un 25-90% (4,6).

### Indicaciones clínicas

Las fluoroquinolonas han desplazado casi por completo al ácido nalidíxico y sus análogos en la práctica clínica. Por su espectro de actividad y potencia, se utilizan en variedad de infecciones tanto nosocomiales como extrahospitalarias. A continuación, se exponen las principales (6):

- **Infecciones genitourinarias:**
  - > Infecciones del tracto urinario (ITU) no complicadas: las fluoroquinolonas cuentan con una gran actividad frente a enterobacterias, los principales agentes causales de estas infecciones. Además, varias se eliminan de forma significativa por vía renal, siendo eficaces frente a patógenos resistentes a  $\beta$ -lactámicos, aminoglucósidos y cotrimoxazol.

- > ITU complicada: indicadas si el microorganismo responsable es sensible o se objetiva una buena evolución clínica tras el inicio del tratamiento. En algunos casos será necesaria su asociación con otros antibacterianos.
- > Prostatitis: dadas las altas concentraciones alcanzadas en tejido prostático, las fluoroquinolonas son un tratamiento efectivo si se prolonga 4-6 semanas. Las debidas a *P.Aeruginosa* o enterococo suelen recaer (1,4,6,7).
- **Infecciones de transmisión sexual:** el tratamiento de estas infecciones suele ser empírico y ambulatorio. La mayoría de las fluoroquinolonas son activas frente a gonococo, *C.trachomatis*, micoplasmas y ureaplasmas genitales.
  - > Uretritis y cervicitis por gonococo: a pesar de la creciente disminución de sensibilidad, algunas fluoroquinolonas (como ciprofloxacino u ofloxacino) en dosis única pueden ser efectivas frente gonococo productor de  $\beta$ -lactamasas.
  - > Uretritis por *Chlamydia trachomatis*: el tratamiento debe prolongarse al menos 1 semana, siendo más eficaces el ofloxacino y el levofloxacino, aunque no deben considerarse de primera elección.
  - > Chancro por *H.ducreyi*: excelente alternativa al cotrimoxazol (1,4,6).
- **Infecciones gastrointestinales:** la mayoría de patógenos causantes de procesos diarreicos son sensibles a fluoroquinolonas, incluyendo las causadas por *Salmonella*, *Shigella* y *E. Coli*, muchas veces autolimitadas. Algunas quinolonas alcanzan en el intestino concentraciones muy superiores a las séricas y una parte es eliminada junto a la bilis. Por ello, se han usado con eficacia para tratar la minoría de casos de gastroenteritis que requieren tratamiento antibiótico (1,4,6,7).
- **Infecciones respiratorias:** las quinolonas fluoradas tienen una gran penetración en estos tejidos. Si bien, su uso a menudo está injustificado.
  - > Neumonía adquirida en la comunidad (NAC): eficacia similar o ligeramente superior a la amoxicilina o claritromicina y similar a la de cefalosporinas de tercera generación en el caso de neumonías por bacilos gramnegativos. Sin embargo, existen actualmente quinolonas, como levofloxacino o moxifloxacino, que cubren la gran mayoría de agentes causales (neumococo, *H.influenzae*, *M.catarrhalis* y microorganismos atípicos como *Legionella*, *M.pneumoniae* y *C.pneumoniae*).
  - > Neumonía intrahospitalaria a excepción de unidad de cuidados intensivos (UCI): se aprueba la prescripción empírica de quinolonas modernas como levofloxacino, moxifloxacino o gemifloxacino, que han demostrado ser más potentes.
  - > Sinusitis aguda que no responde a tratamiento con  $\beta$ -lactámicos o cotrimoxazol. Por el contrario, no está indicado su uso en sinusitis crónica por patógenos habituales.
  - > Tratamiento de atelectasia, exacerbaciones de bronquitis crónica por gérmenes sensibles y pacientes con fibrosis quística (1,4,6).
- **Infecciones osteoarticulares:** debido a su excelente penetración en hueso se considera el tratamiento de elección en osteomielitis aguda y crónica, incluyendo las causadas por *Staphylococcus Aureus sensible a meticilina* (*S. aureus MetS*). Además, combinadas con rifampicina se han usado para el tratamiento de prótesis osteoarticulares infectadas (4,6).

- **Infecciones cutáneas:** la efectividad del grupo farmacológico en este tipo de infecciones varía notablemente según el agente causal. Si este es gramnegativo, suelen responder bien al tratamiento oral, aunque, no se recomienda su prescripción en monoterapia (6,7).
- **Infecciones por micobacterias:** se consideran de segunda línea (6).
- **Infecciones en edad pediátrica:** por sus posibles efectos adversos sobre hueso y cartílago, se limita su administración a pacientes con fibrosis quística que presentan sobreinfección por *P.Aeruginosa* o *S.maltophila* y a pacientes con infecciones urinarias complicadas. Pero, nunca constituyen el tratamiento de primera línea (6).
- **Otras:**
  - > Tratamiento de infecciones de tejidos blandos, enfermedad inflamatoria pélvica, vías biliares, sepsis...
  - > En la otitis media y otitis externa es preferible utilizar otros principios, pues las fluoroquinolonas no alcanzan niveles elevados en estos tejidos y se desarrollan rápidamente resistencias. Ahora bien, el ciprofloxacino es de elección en la otitis externa necrosante por *P.Aeruginosa*.
  - > Tratamiento de conjuntivitis o queratitis causadas por bacterias sensibles y profilaxis de infecciones oculares vía tópica.
  - > Alternativa terapéutica tras la exposición a agentes específicos que pueden utilizarse en la guerra bacteriológica como el ántrax, cólera, peste, brucelosis, tularemia.... (1,4,6,7).
- **Profilaxis:**
  - > Las fluoroquinolonas no se consideran de elección en el tratamiento de la meningitis. No obstante, en la meningitis meningocócica puede utilizarse una dosis profiláctica en pacientes mayores de 14 años, en la que ha demostrado una eficacia similar a rifampicina.
  - > En pacientes con cirrosis, el uso de norfloxacino o de ciprofloxacino se ha mostrado eficaz para prevenir la peritonitis bacteriana espontánea.
  - > Su utilización profiláctica en pacientes neutropénicos tras quimioterapia o trasplante de medula ósea y en pacientes inmunodeprimidos es controvertida (1,4,6,7).
- Su actividad frente a infecciones por VIH y por virus de la hepatitis C (VHC) está siendo objeto de investigación (1,4).

Respecto a la vía de administración habitual de las fluoroquinolonas en la práctica clínica cabe mencionar que, la vía intravenosa se reserva al tratamiento de infecciones graves o pacientes con problemas de malabsorción intestinal. Fuera de estos casos, se prefiere la vía oral por la facilidad de administración, el menor riesgo de efectos adversos y su menor coste (6,7).

### Reacciones adversas conocidas

Debido a su amplio espectro, desde su descubrimiento, la familia de las quinolonas ha sido objeto de abuso en su prescripción. Sin embargo, su uso no está exento de riesgos. Cada quinolona tiende a producir un perfil característico de efectos, aunque clásicamente, se ha

considerado que la toxicidad de las fluoroquinolonas es similar a la del ácido nalidíxico, con una incidencia de efectos adversos del 8-10% (4,6).

Las molestias gastrointestinales son las reacciones adversas más frecuentes, afectando al 5% de los pacientes tratados por fluoroquinolonas y pudiendo ocasionar el abandono de la terapia. Estas molestias son a menudo leves e incluyen náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia o dolor abdominal inespecífico. Además, hay datos sugerentes, aunque no concluyentes, de que las fluoroquinolonas predisponen a los pacientes que las toman a enfermedad asociada a *Clostridium difficile*. Ahora bien, afectan escasamente a la flora intestinal, lo que reduce la selección de mutantes resistentes (1,4,7).

Su toxicidad a nivel central es rara (1% de los pacientes) y varía desde mareos, cefalea, desorientación o insomnio hasta ansiedad, alucinaciones, cuadros maníacos o psicóticos, parestesias, temblores o convulsiones. Estos síntomas y signos suelen aparecer pocos días después del inicio del tratamiento, son dosis-dependientes y desaparecen con la retirada del fármaco. Los pacientes más susceptibles de desarrollarlos son los de edad avanzada o aquellos con enfermedad de base del SNC (1,4,7).

Los fármacos pertenecientes a este grupo pueden ocasionar una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (ECG) capaz de desencadenar arritmia ventricular y *torsade de pointes*. La asociación con este efecto parece mayor en las quinolonas más modernas. De hecho, se interrumpió la comercialización de grepafloxacino por este motivo (1,4,7).

Otras de las reacciones adversas descritas más importantes afectan al sistema musculoesquelético. Las fluoroquinolonas se depositan en los cartílagos inmaduros o de conjunción y provocan su degeneración, motivo por el cual su uso está altamente restringido durante el embarazo y periodo de crecimiento. Por otro lado, la presunta acumulación del fármaco en el cartílago articular se ha relacionado con casos de artropatía y tendinitis.

Los cuadros que presentan tendinitis afectan con mayor frecuencia al tendón de Aquiles y pueden llegar a provocar la rotura espontánea del mismo incluso ante tensión mecánica mínima (1,4,6,7).

Las principales alteraciones hematológicas notificadas son casos aislados de eosinofilia, trombocitosis o leucopenia. De forma excepcional se han descrito alteraciones más graves, asociadas principalmente a la administración de grepafloxacino (1,4,7).

Un 2% de los pacientes a los que se ha prescrito algún fármaco de este grupo refieren reacciones alérgicas con exantema, prurito o fotosensibilidad. Estas reacciones justificaron la retirada de clinafloxacin (1,4).

El tratamiento con esta familia de antibacterianos también se ha asociado a elevación transitoria de las concentraciones séricas de urea, creatinina y transaminasas, siendo la toxicidad hepática responsable de la retirada del mercado de tovraxofloxacino. Menos frecuentes son alteraciones visuales como visión borrosa, discromatopsia, fotofobia o diplopía. También se han descrito casos de hipoglucemia en pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y se está estudiando la posible genotoxicidad asociada al tratamiento con fluoroquinolonas (1,4-7).

El estudio de todas estas reacciones adversas y su asociación con la administración de quinolonas fluoradas se confirmó años tras su comercialización. Gracias a estudios de farmacovigilancia, que analizan de manera continuada las notificaciones registradas al respecto, en las últimas décadas se han ido restringiendo sus indicaciones e incluso se ha limitado la oferta de fármacos comercializados en España (ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino y ofloxacino) (1).

## IMPORTANCIA DE LA FARMACOVIGILANCIA

La farmacovigilancia responde a la necesidad de recoger, elaborar y procesar la información sobre reacciones adversas sospechosas de ser producidas por medicamentos, una vez han sido comercializados, ya que ningún medicamento es completamente inocuo. Es decir, todos los fármacos se asocian a reacciones adversas más o menos frecuentes, de mayor o menor gravedad. Por ello, esta actividad de salud pública tiene como finalidad identificar y evaluar los riesgos previamente no conocidos o los cambios de riesgos ya conocidos, así como realizar cuantos estudios se consideren necesarios para confirmar, cuantificar y prevenir dichos riesgos de manera permanente y continuada.

Durante las fases de investigación previas a la comercialización de un medicamento se evalúa su calidad, eficacia y seguridad. De hecho, todo medicamento para obtener la autorización de comercialización debe tener una relación beneficio/riesgo favorable. Ahora bien, cuando un medicamento es comercializado, no se conocen todas sus reacciones adversas puesto que algunas de ellas tienen baja o muy baja incidencia, son inesperadas con respecto a su mecanismo de acción, la exposición al medicamento se ha realizado en un número reducido de personas y/o durante cortos períodos de tiempo y/o son fruto de interacciones con otros medicamentos.

La farmacovigilancia busca, por tanto, proporcionar de forma continuada la mejor información posible sobre la seguridad de los medicamentos ya comercializados, posibilitando la adopción de medidas adecuadas y garantizando que los medicamentos disponibles en el mercado presentan una relación beneficio-riesgo favorable para la población en las condiciones de uso autorizadas.

En España, esta labor es llevada a cabo por el **Sistema Español de Farmacovigilancia Humana** (SEFV-H). Este, se compone de una red de centros de todas las comunidades autónomas, coordinados por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social a través de la **Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios** (AEMPS), que integra las actividades que las administraciones sanitarias realizan para recoger y elaborar la información sobre reacciones adversas a medicamentos (RAM).

La notificación de RAM a su centro de farmacovigilancia autonómico es obligatoria en España para los profesionales sanitarios (médicos, enfermeros, odontólogos...), farmacéuticos y almacenes mayoristas. A su vez, el SEFV-H forma parte del programa internacional de la **Organización Mundial de la Salud** (OMS) conocido como "Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos", que funciona en sesenta y cinco países y tiene su Centro Coordinador Internacional en Suecia. Además, los casos de sospechas de reacciones adversas se registran también en la base de datos EudraVigilance Human de la **Agencia Europea del Medicamento** (EMA).

Estas instituciones realizan su trabajo a partir de notificaciones espontáneas, un método de farmacovigilancia basado en la comunicación, recogida, registro y evaluación de notificaciones de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos. La comunicación se realiza a través de un formulario estandarizado de recogida de datos, denominado “tarjeta amarilla” que, en la actualidad, pueden utilizar los profesionales sanitarios, los titulares de la autorización de comercialización y/o cualquier miembro de la sociedad. Posteriormente, la información notificada es cuantificada, evaluada y codificada por los centros de farmacovigilancia de cada comunidad autónoma y enviada a la base de datos FEDRA® 3.0 (**Farmacovigilancia Española Datos de las sospechas de las Reacciones Adversas**) del SEFV-H. Esta información es evaluada periódicamente por los técnicos del SEFV-H con el fin de identificar posibles problemas de seguridad derivados del uso de los medicamentos comercializados en nuestro país.

Por su parte, para codificar las RAM el SEFV-H emplea **MedDRA®**, un diccionario médico normalizado, rico en vocablos altamente específicos, con la finalidad de facilitar el intercambio de información relativa a productos médicos de uso humano en un ámbito internacional.

Cada término de MedDRA® tiene asociado un código numérico de ocho dígitos, idéntico para todas las traducciones de un concepto médico a las diferentes lenguas. Así, se permite la interacción precisa de un amplio número de usuarios en sus respectivas lenguas nativas en el ámbito internacional. A su vez, MedDRA® presenta una estructura jerárquica, gracias a la cual se consigue una recuperación flexible de los datos. Esta, permite recuperar datos de grupos farmacológicos según el nivel de especificidad necesario. Encontramos entonces:

- **Términos SOC u órgano:** es el nivel más alto de la jerarquía y ofrece el concepto más amplio para la recuperación de datos.
- **Términos HLT o de alto nivel:** son descriptores supra ordenados de uno o más términos preferentes (PT) enlazados con el mismo y relacionados según anatomía, patología, fisiología, etiología o función. Facilitan la recuperación y presentación de los datos porque permiten la agrupación de términos por importancia clínica.
- **Términos PT o preferentes:** son descriptores bien diferenciados, inequívocos, que hacen referencia a un solo concepto médico. Son tan específicos y descriptivos como sea posible y su relación con el área de interés puede darse a través de un síntoma, signo, enfermedad, diagnóstico, exploración complementaria, procedimiento médico o quirúrgico...
- **Términos LLT o de bajo nivel:** Constituyen el nivel más bajo de la terminología, cada uno de ellos se relaciona tan solo con un término PT.

### Farmacovigilancia y Fluoroquinolonas

Como se ha comentado anteriormente, la mayoría de las reacciones adversas asociadas al consumo de fluoroquinolonas son de carácter leve y autolimitado. Sin embargo, en los últimos años se han notificado reacciones graves, de duración prolongada y potencialmente irreversibles asociadas a este tratamiento antibiótico.

Las notas de seguridad publicadas por la Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios desde el año 2018, en concordancia con las directrices de la Agencia Europea del Medicamento, exponen los siguientes hallazgos:

- **Afectación musculoesquelética:** se han notificado casos de tendinitis, rotura tendinosa, mialgia, debilidad muscular, artralgia y edema articular a partir del segundo día de tratamiento e incluso meses después de su suspensión. Algunos estudios refieren que, en pacientes de edad avanzada, trasplantados de órgano sólido, con enfermedad renal crónica o en tratamiento con corticoides; el riesgo de sufrir lesiones tendinosas es mayor (8,9).
- **Afectación neuropsiquiátrica:** se han notificado casos de neuropatía periférica, confusión, ansiedad, depresión, alteraciones sensoriales, alucinaciones, pensamientos autolíticos o psicosis (8).
- **Afectación cardiovascular:**
  - > Riesgo de aneurisma y disección aórtica: estudios epidemiológicos describen un aumento del riesgo de aproximadamente el doble en los pacientes tratados con fluoroquinolonas sistémicas e inhaladas en comparación con los que no toman ningún tratamiento antibacteriano o toman antibióticos de otro tipo. A pesar de ello, son acontecimientos raros, con una incidencia de 3-30/100.000 personas-año, cifra algo mayor en personas de edad avanzada (10).
  - > Riesgo de insuficiencia valvular y regurgitación cardíaca: se ha observado un mayor riesgo de regurgitación en pacientes tratados con fluoroquinolonas de administración sistémica o inhalada respecto a pacientes tratados con amoxicilina o azitromicina. Así, el estudio de los casos notificados ha establecido un nivel de asociación causal probable o posible (11).

Tal ha sido la alarma, que la comunidad científica ha decidido tomar una serie de medidas, al menos, hasta que la evidencia científica arroje claridad al respecto:

- Actualización de las fichas técnicas y prospectos de los fármacos comercializados para incluir esta nueva información de seguridad. Aunque, actualmente no hay ningún medicamento de este grupo de administración inhalatoria comercializado en España.
- Suspensión de la autorización del ácido nalidíxico, cinoxacina, flumequina y ácido pipemídico en 2018 tras la revisión del balance beneficio-riesgo en sus indicaciones autorizadas en el conjunto de la Unión Europea, puesto que no conservan ninguna indicación para la que este balance resulte favorable. A nivel nacional esta sentencia sólo afectó al ácido pipemídico, el único de los anteriores comercializado en nuestro país hasta la fecha.
- Restricción de sus indicaciones a infecciones graves por bacterias sensibles, ya que en infecciones leves y/o autolimitadas se considera que el riesgo potencial no justifica su prescripción (8).

En este contexto, la farmacovigilancia se muestra imprescindible en la práctica clínica. Su actitud vigilante ante fármacos ya comercializados ha permitido actualizar el perfil de seguridad de las fluoroquinolonas e informar a profesionales sanitarios y pacientes de los riesgos potenciales de su consumo. Pese a ello, es necesario realizar estudios que, con base científica sólida, analicen de manera rigurosa la asociación entre reacciones adversas y tratamiento, para llegar a conclusiones más precisas y tomar las medidas que se consideren oportunas.

## JUSTIFICACIÓN

Los antibióticos pertenecientes al grupo de quinolonas fluoradas constituyen un pilar fundamental del tratamiento de infecciones a nivel intra y extrahospitalario, siendo su uso transversal a la mayoría de especialidades médicas. De hecho, la prescripción de fluoroquinolonas supuso en 2020 el 9,77% del total de antibióticos prescritos desde atención primaria en España y el 11,78% del total a nivel hospitalario (12).

A pesar de ello y de la importancia clínica que suponen las reacciones descritas, no hemos encontrado estudios de farmacovigilancia que aborden la magnitud de esta cuestión en nuestro país. Por esta razón, hemos decidido realizar el presente proyecto con la finalidad de conocer el alcance e incidencia real de esta situación en nuestro medio.

## OBJETIVOS

Estudio descriptivo de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas graves a fluoroquinolonas en España que constan en la base de datos del sistema español de farmacovigilancia humana (FEDRA® 3.0) desde la comercialización de la primera fluoroquinolona hasta el 23 de noviembre de 2021.

De este modo, se espera conocer:

- Número de reacciones adversas asociadas al consumo de fluoroquinolonas.
- Perfil del paciente que motiva la notificación.
- Ámbito mayoritario de procedencia de la notificación.
- Análisis de la aparición de reacciones adversas por interacción entre fluoroquinolonas y otros fármacos.
- Perfil de reacciones adversas más frecuentemente asociadas a la administración de quinolonas fluoradas.
- Principales principios activos asociados a las notificaciones y a las reacciones adversas.
- Relación entre principio activo y trastornos musculoesqueléticos, neuropsiquiátricos y cardiovasculares, objeto de varias notas de seguridad publicadas por la AEMPS en 2018.
- Impacto de dichas publicaciones sobre el perfil de RAM notificadas posteriormente.
- Limitaciones del presente estudio.
- Posible necesidad de llevar a cabo futuras investigaciones.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se llevó a cabo una revisión de la literatura médica publicada hasta la fecha empleando para ello el motor de búsqueda Alcorze, para disponer de esta manera de acceso libre a las bases de datos. Como criterios de búsqueda se emplearon las palabras **“Fluoroquinolones” AND “Adverse Drug Reactions”** obteniéndose un total de 642 publicaciones. Se analizaron los *abstracts* de las mismas y se excluyeron aquellas publicaciones que no cumplieran los criterios de inclusión. Estos criterios fueron la antigüedad del artículo (2018 - 2022), la procedencia (sólo revisiones de expertos) y la disponibilidad del texto completo, obteniendo de esta manera un total de 145 resultados. En la búsqueda se utilizaron otros recursos, como añadir el término **“Pharmacovigilance”**. Para filtrar los resultados de acuerdo al principio activo de interés, se fueron añadiendo a la búsqueda inicial los términos **“Pipemidic Acid”, “Ciprofloxacin”, “Levofloxacin”, “Moxifloxacin”, “Norfloxacin” y “Ofloxacin”**. Por último, se tuvo en cuenta el perfil de reacciones adversas a estudio y se incluyeron los términos **“Tendinopathy”, “Nervous System Disease” y “Cardiovascular disease”**. Además, para disponer de evidencia sólida suficiente, en algunos casos se revisó la literatura médica previa a la fecha de publicación filtrada inicialmente.

Entre los demás documentos empleados como guía de consulta para la realización de este proyecto destaca por su importancia el documento **“Buenas prácticas de Farmacovigilancia del SEFV-H”** aprobado y actualizado por el Comité Técnico del SEFV-H en 2018 (13).

### ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se realizó un estudio descriptivo, sobre las notificaciones espontáneas de reacciones adversas asociadas al tratamiento con fluoroquinolonas, incluidas en la base de datos FEDRA® 3.0 del SEFV-H, en los últimos 30 años (desde el 11 de abril de 1991, hasta el 23 de noviembre de 2021).

En primer lugar, se solicitó permiso al **Centro de Farmacovigilancia de Aragón (CFVA)** para acceder a la base de datos FEDRA® 3.0 por parte de alguien ajeno al SEFV-H. El CFVA, siguiendo el procedimiento existente a tal efecto, comunicó al resto de centros autonómicos la utilización de datos por parte de una persona ajena al sistema. Posteriormente, dichos centros dieron su conformidad para la utilización de los datos con fines de investigación.

En el estudio de los datos contenidos en las notificaciones se realizó un análisis de estadística descriptiva para cada variable, empleando el programa informático estadístico IBM SPSS Statistics 28.0.0.0. De entre todas las variables disponibles, se analizaron las siguientes:

- **Datos generales de la notificación:** número y fecha de notificación, información adicional. Hay que tener en cuenta que existirá una discrepancia entre el número total de notificaciones y el número de pacientes a las que hacen referencia. Esto es así puesto que existen duplicidades, de manera que, un mismo caso ha podido ser notificado por dos fuentes distintas.
- **Datos sobre el paciente:** se procedió a analizar el sexo, edad y grupo de edad de las notificaciones registradas como graves en el sistema. Con respecto al grupo de edad, los criterios seguidos por la base de datos para codificarla son los siguientes:

- > Recién nacido: 0 hasta 1 mes.
  - > Lactante: 1 mes hasta 2 años.
  - > Niño: 2 hasta 12 años.
  - > Adolescente: 12 hasta 18 años.
  - > Adultos: 18 hasta 65 años.
  - > Mayores de 65 años.
- **Datos del notificador:** se analizó el profesional responsable de la notificación (médico, enfermero, farmacéutico, profesional sanitario no especificado o usuario) y tipo de centro (intrahospitalario, extrahospitalario), teniendo en cuenta que todas notificaciones estudiadas son espontáneas.  
Hay que destacar que hasta el año 2018, la categoría de enfermería estaba incluida en la categoría de profesional sanitario no especificado, cuestión a tener en cuenta en el análisis.
  - **Datos de la/s RAM contenidas en las notificaciones:** se analizaron los términos de alto nivel (HLT), los términos preferentes (PT) y los términos SOC u órgano. Además, se estudió el nivel de gravedad y desenlace de las RAM.
  - **Datos de los fármacos contenidos en las notificaciones:** se analizó el principio activo siguiendo el sistema de clasificación ATC (Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química) y las medidas tomadas ante la aparición de la reacción adversa. Estas notificaciones se analizaron en función del grado de sospecha de las mismas:
    - > Fármaco sospechoso: es administrado antes de la aparición de la RAM a la que se asocia, siempre que la secuencia cronológica no sea incompatible con la farmacodinamia y la farmacocinética del medicamento y con la fisiopatología del cuadro clínico, según las evidencias clínicas actuales.
    - > Fármaco sospechoso por interacción: dos o más fármacos (entre los que se incluye el principio a estudio) explican la RAM por interacción farmacológica.
    - > Fármaco concomitante o no sospechoso: no es sospechoso de producir la RAM, aunque se haya tomado durante el mes anterior a su inicio.
  - **Datos Fármaco-RAM:** se analizó la secuencia temporal, el conocimiento previo o no de la RAM con respecto al principio activo en estudio, el efecto de la retirada del fármaco y el de su reexposición, si la hubo, así como la existencia de causas o explicaciones alternativas posibles.
  - **Observaciones:** narración del caso (sección en la que el notificador da más detalles acerca del suceso).

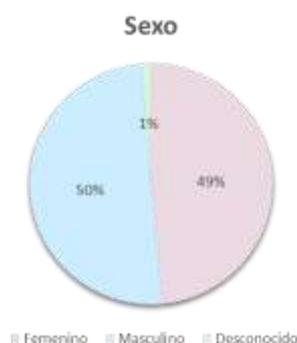
## RESULTADOS

Desde la comercialización de la primera fluoroquinolona en 1991 se han registrado en la base de datos del SEFV-H (FEDRA ®3.0) un total de 3200 notificaciones de hasta 5775 reacciones adversas graves sospechosas de ser causadas directamente por este grupo farmacológico o por interacción de este con algún otro fármaco de administración concomitante.

En este mismo periodo de tiempo, el total de notificaciones de RAM asociadas a cualquier fármaco alcanzaba las 494903, las asociadas a tratamiento con cualquier tipo de antibiótico de uso sistémico ascendían a 45366 y el total de notificaciones por consumo de quinolonas a 11474. Es decir, las notificaciones de RAM por fluoroquinolonas han supuesto un 0,65% del total de notificaciones, un 7% del total de las producidas por antibióticos, y un 27,9% del total de las producidas por quinolonas en las fechas estudiadas.

### DATOS GENERALES SOBRE LOS PACIENTES

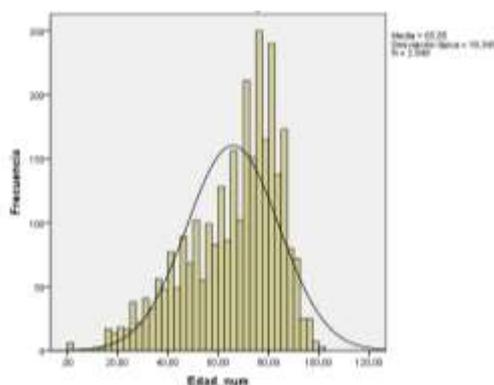
Las reacciones notificadas corresponden a 3059 pacientes en tratamiento con estos fármacos. Del total de pacientes, 1483 eran mujeres (49%), 1537 hombres (50%) y en 39 casos (1%) no quedó registrado el **sexo**. [Gráfico 1]



**Gráfico 1.** Distribución de pacientes por sexo.

En cuanto a la **edad** en el momento de inicio de la reacción, la media fue de 65,8 años, siendo la mediana de 70 años y la moda de 76. Como la edad es una variable cuantitativa continua que sigue una distribución normal, conocemos la desviación típica, que es de 18,34 años.

Por otro lado, el paciente de menor edad con una notificación de reacción adversa a fluoroquinolonas registrada tenía 29 días de vida en el momento de la notificación, mientras que el de mayor edad alcanzaba los 100 años. La edad de 110 pacientes (3,5%) no quedó registrada. [Gráfico 2]



**Gráfico 2.** Distribución de pacientes por edad de inicio de la reacción adversa.

Si analizamos los **grupos de edad**, la mayoría de los pacientes del estudio (1769 pacientes - 58%) tenían más de 65 años en el momento de inicio de la reacción, grupo seguido en frecuencia por los adultos (1208 pacientes – 39,4%). Tan solo 29 pacientes se encontraban en edad pediátrica, es decir, por debajo de los 18 años (0,9%). Dentro de este grupo encontramos 1 recién nacido, 5 lactantes, 3 niños y 20 adolescentes. El grupo de edad de 53 pacientes (1,7%) se desconoce. [Gráfico 3]

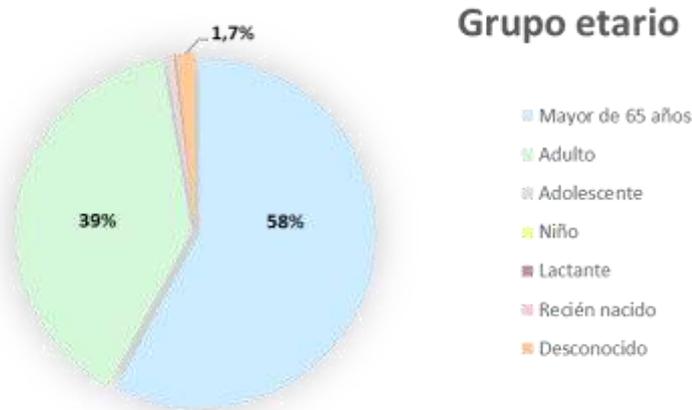


Gráfico 3. Distribución de pacientes por grupo de edad de inicio de la reacción adversa.

#### DATOS GENERALES DE LAS NOTIFICACIONES Y SUS FUENTES PRIMARIAS

La cantidad total de **notificadores** asciende a 3200, de los cuales 2164 son médicos (68%). El siguiente gremio que más notificaciones registró fue el farmacéutico, con 776 (24%); seguido de usuarios (114 notificadores – 3,5%) y profesionales sanitarios no especificados (79 notificadores – 2,4%). En el grupo de enfermería tan solo encontramos 11 notificadores (0,3%). De nuevo, se desconoce la fuente de 56 de las notificaciones (1,7%). [Gráfico 4]

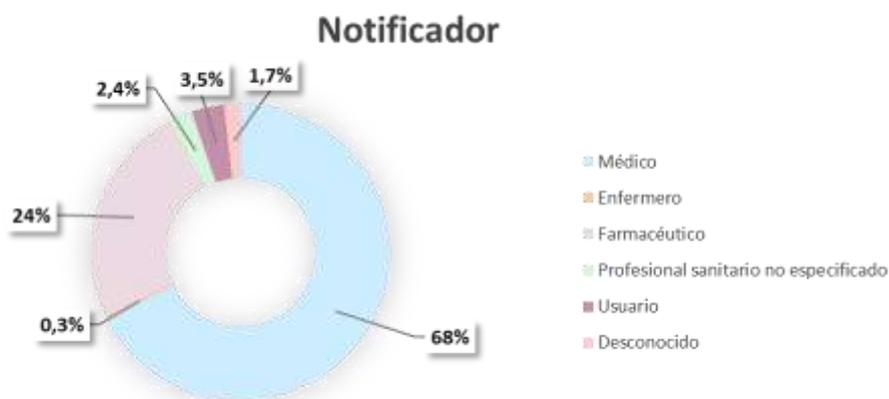
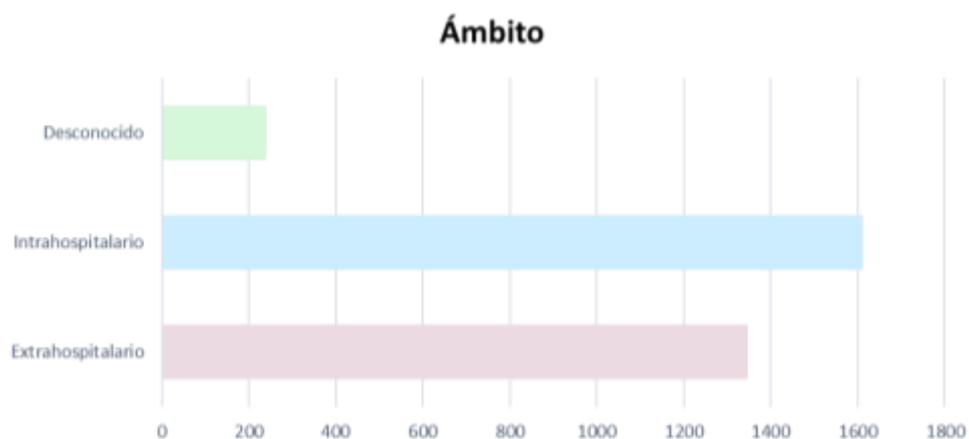


Gráfico 4. Fuente primaria de las notificaciones.

Cabe destacar que la mitad de las notificaciones estudiadas (1612) procedían del medio intrahospitalario, mientras que el 42% (1348) tuvieron su origen en la asistencia sanitaria a nivel extrahospitalario. En el 7,5% de los casos (240) se desconoce el **ámbito de las fuentes notificadoras primarias**. [Gráfico 5]



**Gráfico 5.** Ámbito de las fuentes primarias de notificación.

En la siguiente tabla puede observarse cómo se distribuyen las fuentes primarias de notificación en función de su ámbito de origen. [Tabla 1]

		Frecuencias	Porcentaje
Médico	Intrahospitalario	1002	31,31
	Extrahospitalario	1083	33,84
	Desconocido	79	2,47
Enfermero	Intrahospitalario	9	0,28
	Extrahospitalario	2	0,06
	Desconocido	0	0,00
Farmacéutico	Intrahospitalario	552	17,25
	Extrahospitalario	193	6,03
	Desconocido	31	0,97
Profesional sanitario no especificado	Intrahospitalario	36	1,13
	Extrahospitalario	13	0,41
	Desconocido	30	0,94
Usuario	Intrahospitalario	0	0,00
	Extrahospitalario	50	1,56
	Desconocido	64	2,00
Desconocido	Intrahospitalario	13	0,41
	Extrahospitalario	7	0,22
	Desconocido	36	1,13
<b>Total</b>		<b>3200</b>	<b>100</b>

**Tabla 1.** Desglose del ámbito de origen de las notificaciones según la fuente primaria de notificación.

### DATOS SOBRE LOS FÁRMACOS CONTENIDOS EN LAS NOTIFICACIONES

Como se expone con anterioridad, este estudio busca analizar las notificaciones de reacciones adversas sospechosas de ser producidas por fármacos que contienen alguno de los siguientes 6 principios activos en sus diferentes presentaciones y marcas comerciales: ácido pipemídico, ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino y ofloxacino.

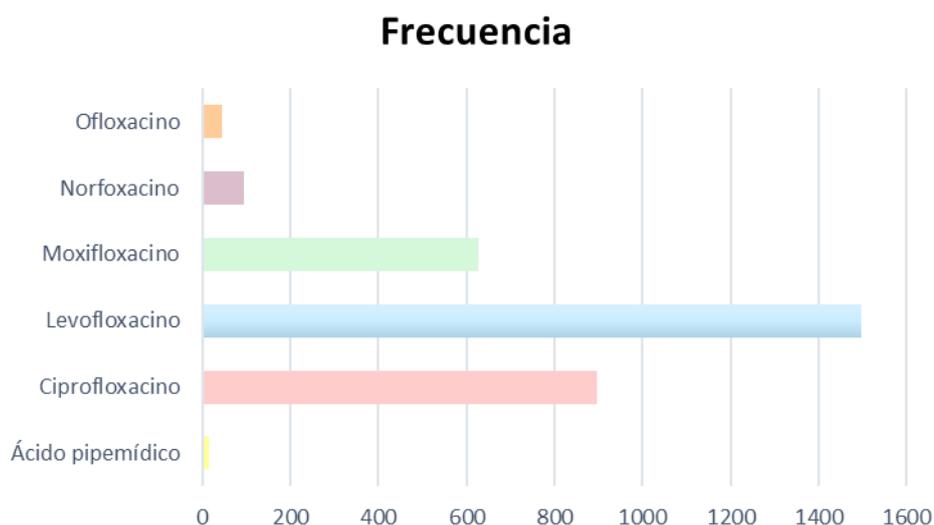
A su vez, estos fármacos se han clasificado en dos grupos; aquellos que son sospechosos *per se* de producir la reacción adversa (2946 fármacos) y aquellos que son sospechosos de RAM por su interacción con otros principios activos (226 fármacos). Además, cabe mencionar que en 17 de estos casos se refiere como información adicional que la reacción adversa se ha producido por errores de medicación.

Dentro de los **principios activos administrados** a los 3059 pacientes del estudio, observamos los siguientes hallazgos [Tabla 2], [Gráfico 6]:

- Levofloxacino, con 1495 notificaciones, es el fármaco que más casos de reacciones adversas acumula de todas las fluoroquinolonas comercializada en España (47,13%).
- Por detrás, encontramos las sospechas de reacciones adversas asociadas a ciprofloxacino (896 notificaciones – 28,25%).
- Algo menos de casos se han reportado en relación a moxifloxacino, alcanzando las 627 notificaciones (19,77%) en su mayoría asociadas a su forma hidrocloorada (454 notificaciones).
- Se han registrado muchas menos notificaciones de reacciones asociadas al consumo de norfloxacino (94 notificaciones – 2,96%), ofloxacino (45 notificaciones - 1,42%) y ácido pipemídico (15 notificaciones - 0,47%).

	Frecuencia	Porcentaje
Ácido pipemídico	15	0,5
Ciprofloxacino	896	28,2
Levofloxacino	1495	47,1
Moxifloxacino	627	19,8
Norfloxacino	94	3,0
Ofloxacino	45	1,4
Total	3172	100

**Tabla 2.** Frecuencia de notificaciones asociadas a cada principio activo estudiado.

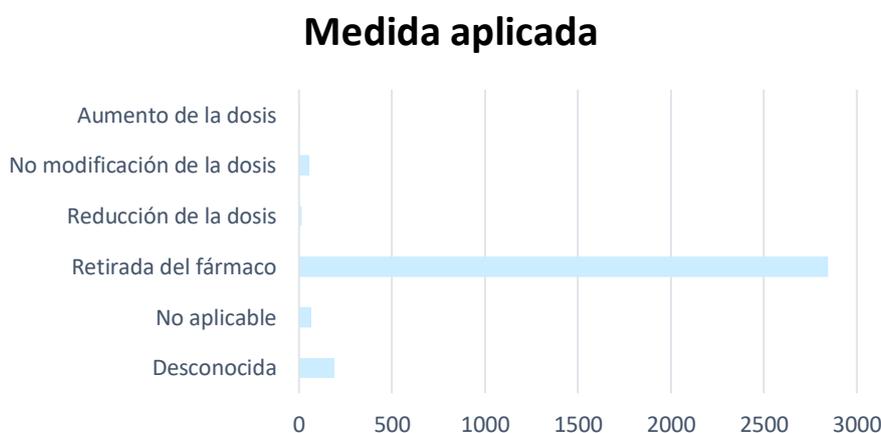


**Gráfico 6.** Frecuencia de notificaciones asociadas a cada principio activo estudiado.

Se han registrado hasta 149 **principios activos diferentes sospechosos de ser responsables de reacciones adversas por interacción** con fluoroquinolonas. De entre ellos, por su frecuencia, destacan los siguientes fármacos:

- **Anticoagulantes orales:** el acenocumarol es el principio activo que aparece con mayor frecuencia (65) como tratamiento concomitante a las fluoroquinolonas en los casos en los que se sospecha que la RAM se produjo por interacción. Por el contrario, la Warfarina solo era parte del tratamiento en 4 casos.
- **Amoxicilina/Ácido clavulánico:** se reporta como fármaco concomitante al tratamiento con fluoroquinolonas en 28 casos.
- **Corticoides:** la prednisona aparece como tratamiento concomitante a fluoroquinolonas en 15 casos, la metilprednisolona en 9, la dexametasona en 2 y la hidrocortisona y beclometasona en 1 cada una. Esto hace un total de 28 casos.
- **Diuréticos eliminadores de potasio:** se notificaron 11 casos de administración conjunta con furosemida y 6 con hidroclorotiazida.

En cuanto a la **medida aplicada ante la aparición de la reacción adversa**, se decidió la interrupción del tratamiento en el 89,7% de los casos (2846). Otras opciones por las que se optó fueron la reducción (14 casos - 0,4%) o no modificación (55 casos - 1,7%) de las dosis pautadas. En 1 caso se procedió al aumento de dosis y en el 8% de los casos no se conoce lo que sucedió posteriormente (191 casos desconocidos y 65 no aplicables). [Gráfico 7]

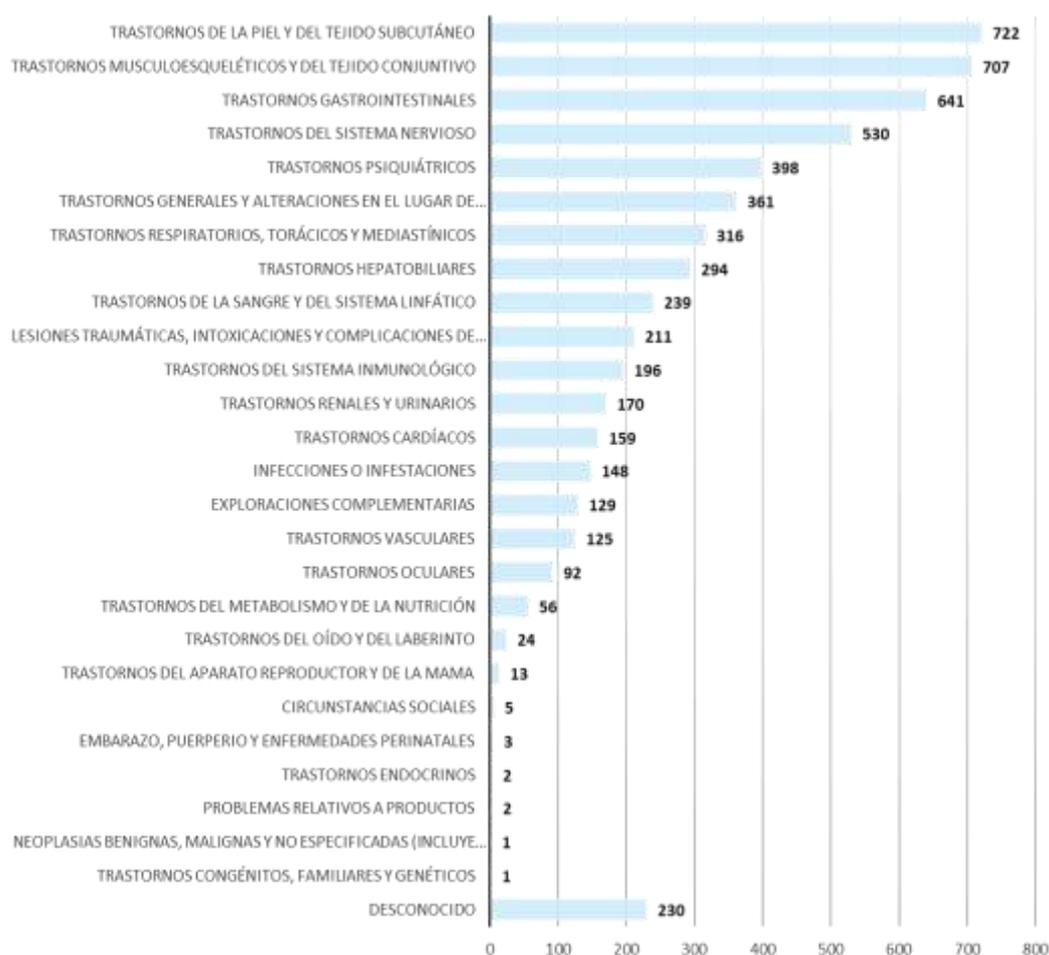


**Gráfico 7.** Medida aplicada ante la aparición de la RAM a estudio.

## DATOS SOBRE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

El análisis de las **reacciones adversas asociadas al grupo fluoroquinolonas mediante los términos SOC u órgano**, los más generales, revela que la mayor parte de estas corresponden a trastornos de la piel y tejido subcutáneo (722 – 12,5%), seguidas de cerca por los trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (707 – 12,2%), gastrointestinales (641 – 11,1%) y del sistema nervioso (530 – 9,2%). Por el contrario, los menos frecuentes son los trastornos congénitos (1 – 0,01%), las neoplasias (1 – 0,01%), los problemas relativos a productos (2 - 0,03%) y los trastornos endocrinos (2 – 0,03%). [Gráfico 8]

## RAM por términos SOC



**Gráfico 8.** Frecuencia de las reacciones adversas asociadas al grupo fluoroquinolonas según términos SOC u órgano.

Analizando las **RAM de acuerdo a los términos de alto nivel (HLT)** observamos que los trastornos tendinosos son los más frecuentes, alcanzando los 430 casos (7,4%). En segundo lugar, encontramos los casos de diarrea no infecciosa (229 – 4%) y seguidamente las erupciones, sarpullidos y exantemas NCOC (no clasificables bajo otro concepto) y las lesiones traumáticas de músculos, tendones y ligamentos; ambas con un total de 159 casos (2,8%). Un amplio grupo de términos; como alopecia, embarazo no deseado, colecistitis o ITU entre otros; acumulan tan sólo 1 caso (0,017%).

Con referencia a las **reacciones según los términos preferentes (PT)**, destacan la tendinitis con 334 casos – 5,8%, la diarrea con 215 (3,7%) y la rotura de tendón con 145 (2,5%). Otras reacciones como el prurito, la urticaria o la disnea también fueron significativas, alcanzando cifras de 127 (2,2%), 114 (2%) y 112 (1,9%) RAM respectivamente. De nuevo, hasta 349 términos hacían referencia a reacciones adversas cuya frecuencia se limitaba a 1 caso (0,017%).

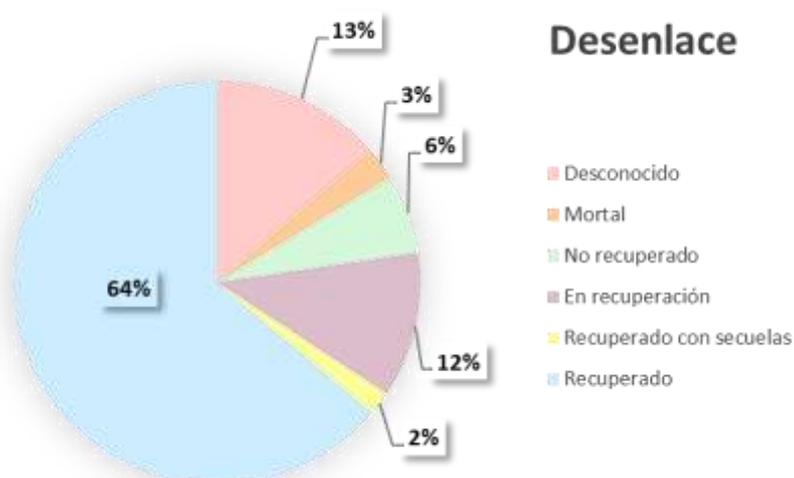
Por otro lado, atendiendo al **nivel de gravedad**, 2800 RAM (50,5%) produjeron enfermedad clínicamente significativa, 1285 (23,2%) precisaron ingreso hospitalario, en 401 (7,2%) la gravedad de la reacción prolongó la hospitalización y 178 (3,2%) produjeron discapacidad de algún tipo. Desafortunadamente, 713 (12,9%) reacciones adversas amenazaron la vida del paciente y 164 (3%) resultaron mortales. [Tabla 3]

	Frecuencia	Porcentaje
No gravedad	4	0,1
Produce enfermedad o síndrome clínicamente significativo	2800	50,5
Precisa ingreso hospitalario	1285	23,2
Prolonga la hospitalización	401	7,2
Produce discapacidad persistente o significativa	178	3,2
Pone en peligro la vida del paciente	713	12,9
Mortal	164	3,0
Total	5545	100

**Tabla 3.** Nivel de gravedad de las reacciones adversas estudiadas.

Con relación al nivel de gravedad es importante mencionar que, en un primer momento se filtraron los datos para estudiar exclusivamente las notificaciones de casos clasificados como graves. No obstante, cada caso puede haber presentado múltiples reacciones adversas de diferente nivel de gravedad. Así pues, encontramos 4 RAM no graves (0,1%).

Con lo que respecta al **desenlace de las notificaciones**, 3541 (63,9%) de las reacciones se recuperaron totalmente, 102 (1,8%) se recuperaron con secuelas y 648 (11,7%) estaban en recuperación en el momento de la notificación. Frente a estas, en 351 (6,3%) reacciones no se objetivó recuperación y 148 (2,7%) reacciones resultaron mortales. El desenlace se desconoce en 755 (13,6%) reacciones adversas estudiadas. [Gráfico 9]



**Gráfico 9.** Desenlace de las reacciones adversas estudiadas.

El análisis del **perfil de reacciones adversas asociadas a cada principio activo** del grupo a estudio, revela los siguientes hallazgos: [Tabla 4]

- **Ácido pipemídico:** se notificaron 29 RAM relacionadas con este fármaco entre las que destacan 3 casos (10,3%) de agranulocitosis, 2 de erupciones eritematosas (6,9%) y 2 de edema facial (6,9%).
- **Ciprofloxacino:** este fármaco acumula un total de 1576 RAM notificadas. Entre las más frecuentes, se encuentran 68 casos de tendinitis (4,3%), 55 de lesión renal aguda (3,5%), 43 de diarrea (2,7%), 40 de prurito (2,5%), 40 de urticaria (2,5%), 32 erupciones eritematosas (2%).

- **Levofloxacin**: durante todo el periodo a estudio se notificaron 2389 reacciones adversas asociadas al uso de levofloxacin. Entre ellas, destacan por su frecuencia 261 casos de tendinitis (10,9%), 127 de rotura tendinosa (5,3%), 48 de trastorno tendinoso (2%) y 38 casos de mialgias (1,6%). También se registraron 142 casos de diarrea (5,9%). Las reacciones por prurito y urticaria quedan relegadas a sexta y séptima posición en orden de frecuencia con 35 (0,6%) y 32 (0,55%) casos respectivamente.
- **Moxifloxacin**: se registraron 1523 reacciones adversas asociadas. Del total, hubo 58 casos de prurito (3,8%), 58 de disnea (3,8%), 47 de urticaria (3,1%) y 42 reacciones anafilácticas (2,75%).
- **Norfloxacin**: el total de reacciones adversas sospechosas de ser producidas por norfloxacin asciende a 173. Entre ellas, las que aparecieron con mayor frecuencia fueron la agranulocitosis y la lesión renal aguda, con 6 casos cada una (3,5%), seguidos de 5 casos (2,9%) de diarrea, disnea, urticaria y artralgias.
- **Ofloxacin**: su consumo acumula 85 reacciones adversas asociadas. La clínica con mayor frecuencia de presentación en estos pacientes, con 4 casos (4,7%), fue la erupción cutánea. Le siguen en frecuencia la agranulocitosis, tendinitis y edema laríngeo con 3 casos cada uno (3,5%).

	Frecuencia	Porcentaje
Ácido pipemídico	29	0,5
Ciprofloxacino	1576	27,3
Levofloxacino	2389	41,4
Moxifloxacino	1523	26,4
Norfloxacino	173	3,0
Ofloxacino	85	1,5
Total	5775	100

**Tabla 4.** Frecuencia de notificaciones asociadas a cada principio activo estudiado.

Hemos querido analizar, además, las **reacciones adversas que justificaron la publicación de varias notas de seguridad por la AEMPS atendiendo al principio activo sospechoso de producirlas**. Siguiendo la clasificación por términos SOC, estas son las reacciones adversas de índole musculoesquelética, psiquiátrica, neurológica, cardíaca y vascular.

Por otro lado, se ha analizado el porcentaje que estas reacciones adversas suponen respecto al total notificado **a lo largo del todo el periodo a estudio, durante el periodo anterior a la publicación de dichas notas en octubre de 2018 y tras su publicación** [Tabla 5]. El objetivo es evaluar su impacto sobre el perfil de reacciones adversas notificadas posteriormente.

	RAM previas a Octubre de 2018	RAM posteriores a Octubre de 2018	Periodo completo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	594 12,0%	113 18,4%	707 12,8%
Trastornos psiquiátricos	340 6,9%	58 9,4%	398 7,2%
Trastornos del sistema nervioso	456 9,2%	74 12,1%	530 9,6%
Trastornos vasculares	111 2,3%	14 2,3%	125 2,3%
Trastornos cardíacos	149 3,02%	10 1,63%	159 2,87%

**Tabla 5.** Desglose de frecuencia de las RAM objeto de la publicación de notas de seguridad por la AEMPS.

Así, observamos los siguientes hallazgos:

- **Afectación musculoesquelética:** a lo largo de todo el periodo de estudio este grupo de reacciones supuso un 12,8% del total, es decir, 707. De estas, 594 fueron previas a la publicación de las notas, suponiendo un 12% del total de reacciones notificadas hasta ese momento. Sin embargo, el número de reacciones a posteriori asciende a 113, un 18,4%. La mayoría de ellas, 464 reacciones (65,6%), se asociaron a levofloxacin. Por su parte, ciprofloxacino acumula 163 reacciones musculoesqueléticas (23,1%) y moxifloxacino 54 (7,6%). Tan solo se registraron 17 reacciones asociadas a norfloxacino (2,4%), 8 a ofloxacino (1,1%) y 1 a ácido pipemídico (0,2%). [Gráfico 10]

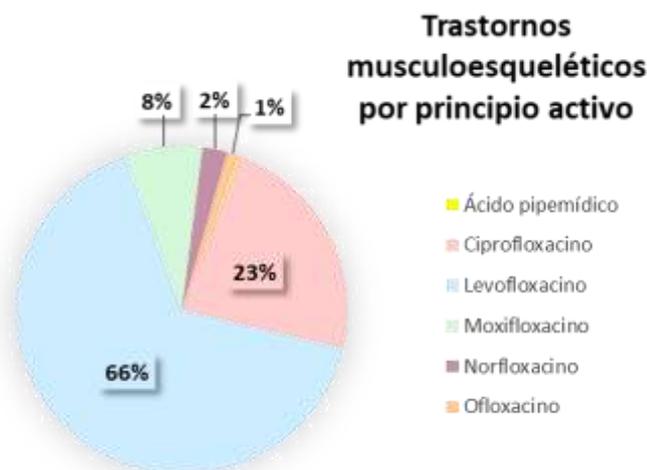


Gráfico 10. Trastornos musculoesqueléticos notificados según principio activo.

- **Afectación neuropsiquiátrica:**
  - > Los trastornos psiquiátricos, con 398 reacciones, suponen un 7,2% del total. De estas, durante el periodo *pre-notas* se registraron 340 (6,9%) y durante el periodo *post-notas* 58 (9,4%). La mayoría de estos trastornos se asociaron a levofloxacino (178 reacciones – 44,7%) o a moxifloxacino (110 reacciones – 27,6%). De igual manera, se notificaron 93 trastornos psiquiátricos producidos por ciprofloxacino (23,4%), 10 por ofloxacino (2,5%) y 7 por norfloxacino (1,8%). [Gráfico 11]

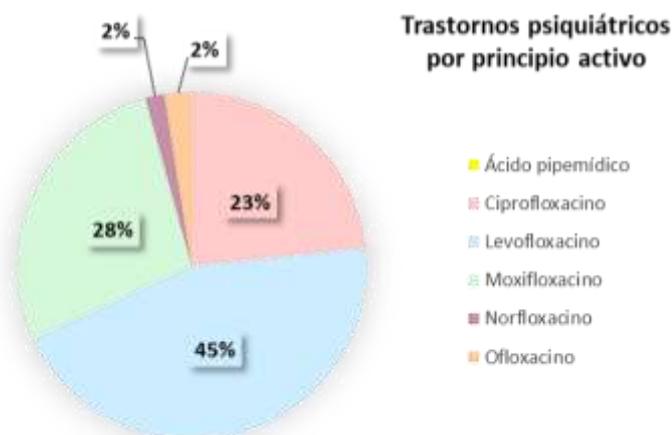


Gráfico 11. Trastornos psiquiátricos notificados según principio activo.

- > Los trastornos del sistema nervioso acumulan 530 reacciones registradas, es decir, un 9,6% del total de reacciones notificadas en todo el periodo de estudio. Antes de la publicación de las notas de seguridad se habían notificado 456 casos (9,2%) mientras que después de esta, los casos notificados fueron 74 (12,1%).

El análisis por principio activo revela que 202 reacciones se produjeron en pacientes a los que se había prescrito moxifloxacino (38,1%), 181 en pacientes con administración de levofloxacino (34,2%) y 124 en pacientes en tratamiento con ciprofloxacino (23,4%). Norfloxacino se asoció a 15 reacciones (2,8%), ofloxacino a 7 (1,3%) y ácido pipemídico tan solo a 1 (0,2%). [Gráfico 12]



Gráfico 12. Trastornos del sistema nervioso notificados según principio activo.

- **Afectación cardiovascular:**

- > Los trastornos vasculares alcanzan las 125 reacciones (2,3% del total), de las cuales 111 fueron *pre-notas* y 14 *post-notas*, manteniéndose una frecuencia relativa de 2,3%.

Del total, se registraron 47 reacciones asociadas a levofloxacino y a moxifloxacino (37,6% cada uno), seguidas en frecuencia de las producidas por ciprofloxacino, 24 reacciones (19,2%). Sólo se notificó 1 reacción en relación a ácido pipemídico (0,8%), 1 a ofloxacino (0,8%) y 5 a norfloxacino (4%). [Gráfico 13]

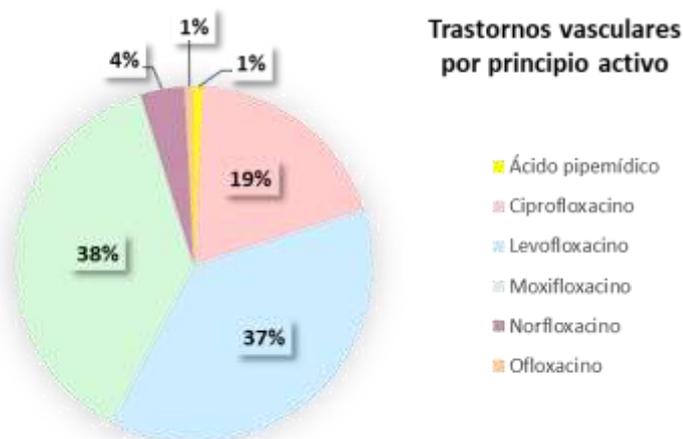


Gráfico 13. Trastornos vasculares notificados según principio activo.

- > Los trastornos cardíacos corresponden a 159 reacciones (2,87%), siendo 149 anteriores a la publicación de las notas de seguridad (3,02%) y 10 posteriores a estas (1,63%).

En cuanto a los principios activos sospechosos de desencadenarlas, destacan moxifloxacino con 72 reacciones notificadas (45,3%) y levofloxacino con 54 (34%). Del resto de reacciones registradas, 29 se asocian a ciprofloxacino (18,2%), 3 a norfloxacino (1,9%) y 1 a ofloxacino (0,6%). [Gráfico 14]

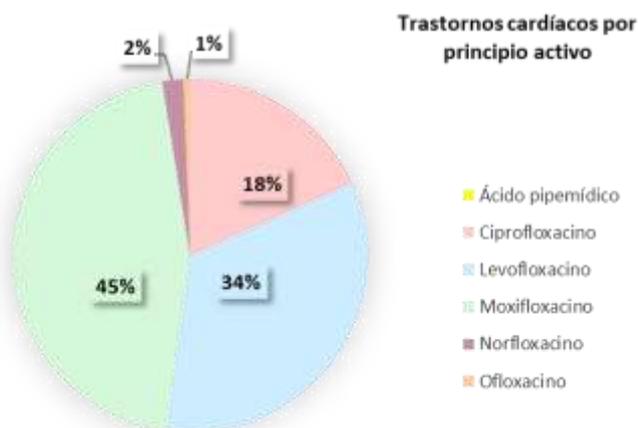


Gráfico 14. Trastornos cardíacos notificados según principio activo.

## EVALUACIÓN CUALITATIVA DE LAS REACCIONES ADVERSAS

Del total de notificaciones registradas, de acuerdo a la **secuencia temporal**, se considera que 5696 son compatibles (98,63%). Si bien, 35 de ellas (0,61%) son compatibles, pero no coherentes y solamente se reportó 1 caso asociado a retirada del fármaco. La información para determinar la plausibilidad de la secuencia temporal fue insuficiente en 43 casos (0,74%). [Tabla 6]

	Frecuencia	Porcentaje
Compatible	5696	98,6
Compatible pero no coherente	35	0,6
Información insuficiente	43	0,7
RAM por retirada del fármaco	1	0
<b>Total</b>	<b>5775</b>	<b>100</b>

Tabla 6. Evaluación de la secuencia temporal de las reacciones adversas.

En referencia al **conocimiento previo de las reacciones adversas**, observamos que 5141 (89%) eran bien conocidas, mientras que 374 (6,5%) eran desconocidas y 1 incluso iba en contra de la relación fármaco-reacción. En 259 (4,5%) de las RAM existían en la literatura referencias ocasionales previas. [Tabla 7]

	Frecuencia	Porcentaje
RAM bien conocida	5141	89
Referencias ocasionales	259	4,5
RAM desconocida	374	6,5
En contra de la relación fármaco - reacción	1	0
<b>Total</b>	<b>5775</b>	<b>100</b>

Tabla 7. Evaluación del conocimiento previo de las reacciones adversas.

Además, en el estudio de las RAM se ha analizado la existencia de **posibles causas alternativas** que justifiquen la aparición de las mismas. De esta manera, se observa que hasta en 3103 casos (53,7%) hay evidencia suficiente para descartar una causa alternativa. Sin embargo, en 159 casos (2,8%) existe una explicación más verosímil y en 884 (15,3%) una explicación igual o menos verosímil. En 1629 casos (28,2%) falta información para determinar la posibilidad de que la RAM estudiada tenga un origen alternativo. [Tabla 8]

	Frecuencia	Porcentaje
Explicación más verosímil	159	2,8
Explicación igual o menos verosímil	884	15,3
No hay información	1629	28,2
Hay información para descartarla	3103	53,7
<b>Total</b>	<b>5775</b>	<b>100</b>

**Tabla 8.** Evaluación de la existencia de posibles causas alternativas de las reacciones adversas.

Por otro lado, se ha estudiado el **efecto de la retirada del fármaco** ante las RAM en los casos en los que esta medida fue adoptada. Así, se ha visto que 4190 (72,6%) de las reacciones estudiadas mejoraron con la retirada del fármaco, mientras que 182 (3,2%) no lo hicieron.

En 57 casos no se interrumpió el tratamiento. De ellos, 18 (0,3% del total) no refirieron mejoría, pero, en 25 de ellos (0,4% del total) sí se registró una mejoría. Igualmente, en 14 casos se objetivó una mejoría debida al tratamiento de la RAM aun sin retirarse el fármaco sospechoso. A este respecto, no se dispone de información suficiente relativa a 1134 casos (19,6%) y en 212 (3,7%) de las RAM estudiadas los efectos fueron mortales o irreversibles. [Tabla 9]

	Frecuencia	Porcentaje
Fármaco retirado y RAM mejora	4190	72,6
Fármaco retirado y RAM no mejora	182	3,2
Fármaco no retirado y RAM no mejora	18	0,3
Fármaco no retirado y RAM mejora	25	0,4
No hay información	1134	19,6
RAM mortal o irreversible	212	3,7
RAM mejora sin retirada, debido al tratamiento	14	0,2
<b>Total</b>	<b>5775</b>	<b>100</b>

**Tabla 9.** Evaluación del efecto de retirada del fármaco sospechoso.

Finalmente, se ha analizado el **efecto de reexposición al fármaco**, observando que este fue positivo en 116 casos (2%) y negativo en 28 (0,5%). En la gran mayoría de casos, 5416 (93,8%), no hubo reexposición o se desconoce y en 178 (3,1%) la RAM asociada a la reexposición fue mortal o irreversible. En 11 casos (0,2%) existía historia de RAM previa similar con el consumo de otra especialidad y en 26 casos (0,5%) historia de RAM semejante con otro fármaco similar. [Tabla 10]

	Frecuencia	Porcentaje
Positiva	116	2
Negativa	28	0,5
No reexposición o desconocida	5416	93,8
RAM mortal o irreversible	178	3,1
RAM previa similar con otra especialidad	11	0,2
RAM previa similar con otro fármaco similar	26	0,5
<b>Total</b>	<b>5775</b>	<b>100</b>

**Tabla 10.** Efecto de reexposición al fármaco sospechoso.

## DISCUSIÓN

La familia de las quinolonas, y en concreto las quinolonas fluoradas, es uno de los grupos antibióticos con **mayores tasas de prescripción extra e intrahospitalaria** en nuestro país. Los datos de consumo facilitados por el PRAN (Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos) así lo reflejan (12).

Se estima que la proporción de quinolonas fluoradas respecto al total de antibióticos prescritos en 2020 en el sector comunitario fue del 9,77% a nivel nacional y del 7,78% en Aragón. Esta misma proporción fue todavía mayor en el medio intrahospitalario a nivel nacional, alcanzando el 11,78%. Es decir, pese a la tendencia decreciente en la prescripción de fármacos antibióticos desde 2016, las fluoroquinolonas se mantienen como un arma terapéutica imprescindible en el tratamiento de patología infecciosa muy diversa y frecuente. Posiblemente, su amplio espectro junto con la comodidad asociada a su elevada biodisponibilidad oral sean factores determinantes en el abuso de su prescripción en los últimos años (12,14).

Sin embargo, como cualquier actividad médica, el consumo de fluoroquinolonas no está exento de riesgos. En el periodo comprendido entre el 11 de abril de 1991 y el 23 de noviembre de 2021, se registraron en España **5775 reacciones adversas graves** asociadas al consumo de quinolonas fluoradas. Esto, supone un 0,65% del total de las reacciones notificadas en esas mismas fechas y un 7% del total de las producidas por antibióticos. Puede que este dato pase desapercibido. No obstante, podemos concluir que se trata de cifras muy elevadas teniendo en cuenta que en el estudio analizamos las reacciones asociadas a 6 principios activos frente a los 2547 autorizados para comercialización en nuestro país (15).

A este respecto, es importante destacar que el estudio realizado se basa en notificaciones y no deberá confundirse con el número real de reacciones adversas, que, aunque se estima superior, es desconocido. Si bien las reacciones adversas a medicamentos implican un riesgo real para la salud, interfieren con la calidad de vida de los pacientes e incluso aumentan los costes derivados de la asistencia sanitaria (prolongan el ingreso hospitalario, requieren nuevas valoraciones, tratamientos o cuidados...), se cree que sólo el 10% son notificadas. Algunos estudios apuntan como responsables de la **infranotificación** al desconocimiento sobre el proceso de notificación, intereses económicos, problemas de comunicación entre niveles asistenciales o incluso a la falta de tiempo. Esto nos enfrenta a una de las limitaciones más importantes del estudio, que por ende conlleva una **infraestimación de la problemática real** (16).

Como veremos más adelante, la correcta cumplimentación de las notificaciones es otro de los retos a los que se enfrenta el sistema de farmacovigilancia puesto que la cantidad de **notificaciones incompletas** dificulta el análisis de los datos y, por tanto, la capacidad de establecer hipótesis.

De esta manera y con el principal objetivo de describir las notificaciones de reacciones adversas sospechosas de ser producidas por fluoroquinolonas, nace este proyecto. Se espera que el conocimiento del perfil de reacciones sirva para actualizar el perfil de seguridad de cada fármaco de modo que el facultativo pueda valorar el riesgo-beneficio de su uso en cada paciente y establecer el tratamiento más óptimo.

En nuestro estudio se recogen las reacciones adversas que afectaron a un total de **3059 pacientes**, manteniendo una **distribución por sexos bastante homogénea**. Este dato, *a priori* inadvertido, resulta sorprendente ya que la evidencia dicta que el riesgo de sufrir RAM de cualquier tipo es superior en las mujeres. Esta diferencia puede deberse a la inferior representación femenina en las fases de precomercialización de ensayos clínicos, al uso de dosis estandarizadas no ajustadas al peso o al mayor porcentaje de mujeres en tratamiento con 2 o más fármacos (17,18).

La **edad de los pacientes** también resulta interesante. Pese a que todos los grupos de edad tienen representación en nuestro estudio, las medidas de tendencia central y de dispersión calculadas revelan que el valor de la mediana es más preciso y representativo de la muestra que la media de edad. Así, vemos que **la mitad de los pacientes de nuestro estudio superan los 70 años de edad**. De acuerdo a lo comentado, el grupo de edad mayoritario es el de mayores de 65 años, grupo seguido en frecuencia por los adultos. Estos datos, resultan coherentes dado que a los pacientes pertenecientes a estos grupos de edad se les atribuyen las **tasas más altas de polimedicación y polifarmacia**. De hecho, investigaciones recientes estiman que el 40-50% de las personas con más de 65 años consumen 5 o más fármacos simultáneamente, conocido factor de riesgo para el desarrollo de interacciones farmacológicas y reacciones adversas (19).

Por el contrario, tan solo se han notificado reacciones adversas en 29 pacientes (0,9%) en edad pediátrica. Estos datos apuntan a las **bajas tasas de administración de fluoroquinolonas en pacientes en edad de crecimiento**. Debido al riesgo potencial de artropatía y alteraciones en el desarrollo del sistema musculoesquelético, entre otros, sus indicaciones de uso en edad pediátrica se limitan en la actualidad a (20):

- Infecciones por microorganismos multirresistentes sensibles a fluoroquinolonas.
- Infecciones por *P. aeruginosa* o *S. maltophilia* en pacientes con fibrosis quística.
- ITU complicada.
- Algunas infecciones entéricas que requieran tratamiento antibiótico.

Otro factor a tener en cuenta a la hora de analizar la baja proporción de reacciones adversas en pacientes en edad pediátrica en nuestro estudio es la **falta de investigación específica en esta franja de edad**. En esta línea, un estudio realizado en 2007 analizó el número de ensayos clínicos aleatorizados en adultos publicados en varias revistas de medicina general de alto impacto y observó que éste se había duplicado en 20 años, mientras que el número de estudios pediátricos no había aumentado. Si bien cerca del 27% de la población mundial son niños, los ensayos clínicos dirigidos a este grupo poblacional sólo suponen un 16,7% del total registrado en el portal de la OMS. Aunque razones éticas y legales sirvan de justificación, los motivos económicos no son menos importantes teniendo en cuenta que la población infantil supone una fuente de ingresos menor para la industria farmacéutica (21,22).

Por todo ello, las guías actuales recomiendan una prescripción con cautela, siempre y cuando el balance beneficio-riesgo sea positivo y no existan alternativas disponibles (20).

El análisis de las notificaciones revela que en el periodo de estudio hubo **3200 notificaciones**. Esta diferencia entre el número de pacientes afectados y el número de “tarjetas amarillas” radica muy posiblemente en la **existencia de duplicidades**. Esto es, que un mismo caso fuera notificado por dos profesionales diferentes.

Atendiendo al gremio de procedencia de las mismas, vemos que **la gran mayoría fueron registradas en el sistema por profesionales médicos** y farmacéuticos. Esta cifra, aunque muy elevada, no resulta sorprendente ya que las reacciones estudiadas son graves y, por tanto, cabe esperar que requirieran asistencia sanitaria. Otro dato poco sorprendente es que **las notificaciones realizadas por los propios usuarios fueron mínimas**. Esta situación, superponible al resto de RAM, pone de manifiesto la necesidad de promocionar la importancia de la notificación de reacciones adversas de cualquier índole para mejorar la calidad de la atención sanitaria.

En cuanto al ámbito de las fuentes primarias, **destaca ligeramente el medio intrahospitalario**, responsable de la mitad de las notificaciones. Estos resultados parecen congruentes ya que, como acabamos de comentar, la gravedad de las reacciones notificadas puede condicionar su mayor presencia en este medio mientras que, las reacciones leves tienden a pasar desapercibidas. Además, **en el paciente ingresado la predisposición al desarrollo de RAM es superior** a la de la población general debido a las alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas producto de su proceso patológico, comorbilidades y tratamientos intensivos (23,24).

Por otro lado, es posible que exista otro factor capaz de justificar parcialmente este hallazgo. El Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social informó a finales del año 2020 de que **durante la primera ola de la pandemia por SARS-CoV-2 el consumo de antibióticos experimentó un aumento del 40% en el medio intrahospitalario**, a diferencia del consumo en el sector comunitario, donde la prescripción de este tipo de fármacos disminuyó un 40% (25,26).

Según el PRAN, este incremento de consumo responde a la incertidumbre diagnóstica. Es lógico pensar que, al inicio de la pandemia, el gran desconocimiento de la infección vírica (mecanismo de transmisión, patogenia, tratamiento...) trajera consigo la aplicación de terapias intensivas en busca de resultados esperanzadores que permitieran desarrollar protocolos estandarizados. Así pues, en el tratamiento de la infección se incluyeron: antimicrobianos, antivíricos, inmunomoduladores, glucocorticoides, plasma hiperinmune... (25,26)

Además, aunque existen estudios que confirman que la mayoría de pacientes desarrollan cuadros asintomáticos o leves; un 15% de los pacientes desarrollan cuadros de neumonía grave y en torno a un 5% cuadros críticos con neumonía severa, respuesta inflamatoria sistémica, trombos o fallo orgánico requiriendo ingreso en unidades de cuidados intensivos. Esta necesidad de asistencia especializada se ha asociado a una mayor prescripción de antibióticos en pacientes con infección por SARS-CoV-2 y coinfección o sobreinfección bacteriana. A pesar de que todavía no disponemos de un tratamiento eficaz para esta infección y sus posibles complicaciones, entre los antimicrobianos más utilizados están macrólidos, cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas (27–29).

De esta manera, la gravedad, desconocimiento y complicaciones de la infección han podido condicionar el ingreso hospitalario y el tratamiento con fluoroquinolonas, suponiendo un **sesgo a tener en cuenta en nuestro estudio**. Esto, junto con la vulnerabilidad de los pacientes ingresados y la gravedad de las propias RAM, podría estar detrás del aumento de notificaciones procedentes del sector hospitalario.

En relación a los resultados obtenidos, planteamos la posibilidad de que existieran diferencias entre los agentes notificadores en el ámbito intrahospitalario y el comunitario. Sin embargo, el análisis de los datos no reveló diferencias estadísticamente significativas entre ambas variables.

Como se ha mencionado ya, el estudio incluye los **únicos 6 principios activos pertenecientes al grupo de fluoroquinolonas que han sido comercializados en nuestro país**. Pero, cabe recordar que la autorización de comercialización del ácido pipemídico, el primero en comercializarse en enero de 1981, se revocó definitivamente en agosto de 2021 por recomendación europea (8,15).

En cuanto a su estudio, realizamos un análisis de los principios activos en relación con las notificaciones y otro en relación con las RAM. Esta puntualización resulta importante en nuestro proyecto ya que no debemos olvidar que un caso notificado puede acumular varias reacciones adversas, por lo que los resultados de ambos análisis pueden diferir.

Así pues, estudiando la **relación entre principio activo y notificación** nos encontramos 3172 principios activos a estudio. Esta cifra es superior al número de pacientes ya que, posiblemente, algunos comenzaron el tratamiento antibiótico con una fluoroquinolona y por diversas razones tuvieron que cambiar posteriormente a otro fármaco del mismo grupo.

De estos, se consideró que **la mayoría podían ser responsables per se de la aparición de la reacción adversa**. Concretamente, **levofloxacin** es el principio activo asociado a un mayor número de notificaciones, alcanzando casi la mitad de ellas. Aunque no podemos afirmar que levofloxacin implique mayor riesgo de RAM, numerosos estudios abalan los resultados obtenidos e incluso han demostrado que la aparición de RAM por levofloxacin es dosis-dependiente. Según estos estudios, a pesar de que la mayoría de notificaciones se asocian a levofloxacin en dosis de 500mg, la incidencia de RAM alcanza el 75% cuando la dosis asciende a 750mg, llegando a ser del 95% en pacientes inmunocomprometidos. Seguidamente encontramos ciprofloxacino, asociado también a una cantidad considerable de notificaciones. Por su parte, el ácido pipemídico, norfloxacino y ofloxacino apenas acumulan notificaciones de RAM (30–32).

Antes de saltar a conclusiones precipitadas, conviene mencionar otra de las principales limitaciones del estudio, la **falta de conocimiento acerca del consumo** de este grupo farmacológico. Si dispusiéramos de datos concretos sobre las circunstancias de prescripción y consumo (dosis, tiempo de tratamiento, indicación...) se podría comparar el riesgo relativo de desarrollo de RAM e incluso estudiar su potencial asociación con otros factores, siendo mucho más precisos al hablar del perfil de seguridad de cada fluoroquinolona.

En cambio, **en algunas de estas notificaciones se consideró que la RAM podría haberse producido como consecuencia de la interacción entre fluoroquinolona y otro fármaco** de administración concomitante. Tras revisar todos los fármacos prescritos simultáneamente en los pacientes de nuestro estudio, destacamos por su frecuencia algunos de ellos:

- **Anticoagulantes orales:** la inhibición enzimática por parte de las fluoroquinolonas produce un aumento del tiempo de protrombina y del INR (relación normalizada internacional) por encima del rango terapéutico.

Esta potenciación del efecto anticoagulante, descrita en su ficha técnica, se ha relacionado con hemorragias de distinta relevancia clínica. Por ello, podría ser necesario intensificar la monitorización en los pacientes sometidos de manera concomitante a estas terapias (33,34).

- **Amoxicilina/Ácido clavulánico:** Si bien en 1990 se describieron incompatibilidades entre algunas penicilinas y fluoroquinolonas, a día de hoy no existe evidencia sólida sobre esta interacción. Por lo tanto, sería interesante el desarrollo de futuros trabajos que estudiaran en profundidad los casos asociados con el objetivo de evaluar si realmente existe una relación no atribuible al azar (35).
- **Corticoides:** tampoco se ha descrito un mecanismo claro de interacción. Si bien, la aparición de RAM en pacientes tratados simultáneamente con corticoides sistémicos sí que se ha reportado en algunos estudios. Además, la asociación de fluoroquinolonas y glucocorticoides se ha relacionado con mayores tasas de tendinitis y rotura tendinosa (30,36,37).
- **Diuréticos:** su administración disminuye el aclaramiento renal de algunas fluoroquinolonas, aumentando sus niveles plasmáticos. Además, al inducir estos diuréticos hipopotasemia, se desaconseja su prescripción junto con fármacos con riesgo de prolongación del QT ya que podrían dar lugar a un aumento de la toxicidad cardíaca con riesgo de aparición de arritmias ventriculares graves (38–40).

No se ha incluido en el documento el análisis de la relación entre RAM y **vía de administración del principio activo** dado que la mayor parte de las notificaciones se asociaban a presentaciones orales. No obstante, existen investigaciones, como un estudio de cohortes realizado en La India, por ejemplo, que equiparan el número de RAM por fluoroquinolonas administradas *per os* a las producidas tras su administración parenteral (30).

Centrándonos ahora en las RAM notificadas en relación al consumo de fluoroquinolonas, se registraron un total de 5775. Sin embargo, dada la cumplimentación incompleta de las notificaciones, un pequeño porcentaje se consideró perdido por el sistema en nuestro análisis. Se estudiaron, entonces, las RAM de acuerdo a clasificaciones internacionales de los términos facilitados en las tarjetas. Esto significa que existen clasificaciones que agrupan un mayor número de trastornos bajo el mismo término y otras que analizan descriptores más específicos, pudiendo observarse cierta variabilidad en los resultados.

Atendiendo a la **clasificación de las RAM por términos SOC destacan la clínica dermatológica, musculoesquelética, gastrointestinal y nerviosa**. Las reacciones dermatológicas se erigen como el tipo más frecuente de RAM en multitud de investigaciones, independientemente del fármaco a estudio. Por su parte, un estudio de farmacovigilancia de fluoroquinolonas realizado en Inglaterra y publicado en 2019 obtuvo resultados similares a los de nuestro estudio. Sin embargo, en este caso, las reacciones musculoesqueléticas fueron las más comunes y, entre ellas, los trastornos tendinosos. Seguidamente, se registraron trastornos nerviosos entre los que se incluían polineuropatía periférica, parestesias, disestesias, cefaleas... (30,31,41)

Pese a que los trastornos dermatológicos ocupan el primer puesto en frecuencia como grupo, **los trastornos tendinosos son los más frecuentes atendiendo a la clasificación por términos de alto nivel**, seguidos de la diarrea no infecciosa, de erupciones y exantemas y de otras lesiones traumáticas. Si realizamos un análisis todavía más específico, **según términos preferentes, sigue predominando la tendinitis, de nuevo seguida por la diarrea**. Por orden de frecuencia, la rotura tendinosa ocupa el tercer puesto y tras ella encontramos prurito y urticaria.

Estos resultados, coherentes entre sí, ponen de manifiesto la importante afectación de las fluoroquinolonas sobre el sistema musculoesquelético. De hecho, la alarma ha sido tal que este tipo de RAM ha sido objeto de una gran cantidad de estudios en los últimos años, motivando la publicación de varias notas de seguridad y la recomendación de la limitación de su uso.

Frente a este grupo de trastornos, los cutáneos y gastrointestinales ocupan, de manera general, los primeros puestos de frecuencia entre las reacciones adversas a fármacos de todo tipo. Así pues, se han registrado numerosos casos de trastornos gastrointestinales asociados al tratamiento antibiótico, aunque un estudio italiano revela que la incidencia de este tipo de RAM es similar en fluoroquinolonas y antibióticos de otro tipo. Dentro de este grupo de trastornos encontramos la **diarrea relacionada con infecciones por *Clostridium Difficile***, que en los últimos años ha ganado importancia al asociarse a resistencia a fluoroquinolonas, convirtiéndose en **una de las principales causas de prolongación del ingreso hospitalario** (42,43).

Respecto al **nivel de gravedad de las reacciones** cabe destacar que nuestro proyecto estudia notificaciones registradas en el sistema como graves, por lo que la práctica totalidad de las RAM se consideran graves. Partiendo de esta premisa, los resultados concuerdan con lo esperado. Así, se observó que la mitad de las reacciones produjeron enfermedad de afectación considerable y **un porcentaje significativo requirió ingreso hospitalario**. En algunos casos en los que la reacción apareció en el curso de una hospitalización, **la reacción fue motivo de prolongación del ingreso**.

Por lo que a esto se refiere, la aparición de reacciones adversas a cualquier fármaco se ha asociado a **prolongaciones de la estancia hospitalaria de una media de 20 días en algunos estudios**, con el elevado coste que esa actividad asistencial conlleva. Otro estudio reciente apunta que 1 de cada 4 pacientes de más de 65 años que es ingresado en el servicio de Medicina Interna sufrirá al menos 1 RAM que alargará su estancia en el hospital una media de 5 días (44,45).

Además, en una amplia proporción de los casos la reacción adversa amenazó la vida del paciente y en una cifra considerable, esta fue mortal. Aunque lo comentaremos más adelante, un estudio español publicado en 2020 estima que **la incidencia de pacientes hospitalizados fallecidos por RAM en nuestro medio es del 7%**, subrayando la trascendencia de los estudios de farmacovigilancia y el desarrollo de medidas de prevención (46).

En relación al **desenlace** de las mismas, de acuerdo a la evidencia disponible, podemos afirmar que **la gran mayoría se recuperaron por completo** o estaban recuperándose en el momento de la notificación. No obstante, en un pequeño porcentaje no se refirió mejoría o quedaron secuelas.

Los resultados del estudio de la relación entre **principio activo y RAM** difieren ligeramente con respecto a los obtenidos a partir del estudio de la relación entre principio activo y notificación.

**Levofloxacin** es el fármaco con mayor número tanto de notificaciones como de RAM asociadas. En nuestro estudio, y de acuerdo con la evidencia disponible, una mayoría considerable de las RAM asociadas a este principio activo son **trastornos musculoesqueléticos**. Sin embargo, también se registraron muchos casos de diarrea y numerosas alteraciones cutáneas. Algunas investigaciones confirman estos resultados, atribuyendo a levofloxacin la mayor tasa de RAM notificadas, seguido de ciprofloxacino. Entre las posibles causas, algunos autores incluyen las mayores tasas de consumo y estiman que el 12% de los pacientes en tratamiento con levofloxacin desarrollarán alguna RAM. No obstante, hay quienes atribuyen el elevado número de RAM notificadas al hecho de que levofloxacin es la fluoroquinolona que más reacciones gastrointestinales acumula (30,43,47).

En este caso, **el número de RAM asociadas a ciprofloxacino y a moxifloxacino es equiparable**. Moxifloxacino, por tanto, aunque es objeto de un menor número de notificaciones, asocia mayor número de RAM en comparación a sus similares. Esto significa que el número de reacciones adversas asociadas a un único caso es mayor si el fármaco sospechoso de ser responsable es moxifloxacino que, si se tratara de ciprofloxacino, por ejemplo. Respecto a las reacciones sospechosas de ser producidas por ciprofloxacino, el perfil es similar al de las fluoroquinolonas como grupo, con especial presencia de afectación tendinosa, cuadros gastrointestinales y clínica dermatológica. En cuanto al perfil de **RAM asociadas a moxifloxacino destacan las reacciones anafilácticas**. Si bien este tipo de reacciones se asocia con mayor frecuencia al tratamiento con otros grupos antibióticos como los  $\beta$ -lactámicos, se ha constatado reactividad cruzada dentro del grupo de fluoroquinolonas (47,48).

De nuevo, las RAM notificadas asociadas al consumo de norfloxacino, ofloxacino y ácido pipemídico suponen un porcentaje menos importante a nivel estadístico. En este sentido, no se observa una tendencia clara respecto al perfil de RAM observadas, pero destacan las alteraciones cutáneas, coincidiendo con lo esperado para el grupo de fluoroquinolonas, y la agranulocitosis.

Por otra parte, decidimos analizar más detenidamente las **reacciones adversas graves que motivaron la publicación de varias notas de seguridad por la AEMPS en 2018**:

- **Afectación musculoesquelética:**

Los principales trastornos musculoesqueléticos asociados al consumo de fluoroquinolonas descritos en la literatura médica afectan al tendón de Aquiles, peroneo lateral corto, cuádriceps y manguito rotador. Además, algunos estudios epidemiológicos estiman que **la frecuencia de estos trastornos es superior en mujeres y en mayores de 64 años**. Sin embargo, otros autores han observado **diferencias demográficas significativas** que ponen en entredicho la evidencia disponible. De esta manera, la rotura del tendón de Aquiles sería más frecuente entre los pacientes más jóvenes mientras que, en grupos de mayor edad, otras afecciones como tendinitis o mialgias serían mucho más prevalentes (49,50).

Una revisión sistemática reciente afirma que la mayoría de estas reacciones aparece durante la primera semana de tratamiento, diagnosticándose el 40% durante los primeros 6 días y apareciendo al menos el 85% de los casos en el primer mes (50,51).

Tal como hemos comentado, un estudio descriptivo de los datos recogidos en el sistema de farmacovigilancia de la OMS estima que **hasta el 7% de los casos se relacionaron con la administración de corticoides** (52).

Aunque el mecanismo lesional no se conoce con exactitud, se cree que es **multifactorial** y su riesgo, dosis-independiente. En particular, la administración de ciprofloxacino se ha relacionado con una disminución de la proliferación celular y de la síntesis de proteoglicano junto con una degeneración del colágeno (50,51).

El análisis en profundidad de estas reacciones, mucho más frecuentes en pacientes tratados con fluoroquinolonas sistémicas que en la población general, revela que **ofloxacino es el fármaco con mayor riesgo relativo de tendinitis**, seguido de norfloxacino. No obstante, **ciprofloxacino y levofloxacino son los principios activos más comúnmente asociados a la aparición de trastornos tendinosos**. Estos hallazgos, compatibles con nuestro estudio, podrían explicarse por la enorme diferencia en las tasas de prescripción de estos fármacos. De hecho, aunque en nuestro estudio se incluyen alteraciones musculoesqueléticas descritas por todos los principios activos, la gran mayoría se asocian a levofloxacino, seguido en frecuencia por ciprofloxacino (50,51,53).

Estos trastornos, poco frecuentes, constituyen un **efecto de clase** según algunos autores. Por el contrario, hay quienes lo cuestionan defendiendo que ciprofloxacino y moxifloxacino, a diferencia de sus similares, no exhiben mayor riesgo de rotura tendinosa (49).

Su potencial efecto incapacitante temporal o amenazante para el pronóstico vital del paciente justifica la necesidad de estudios que analicen el riesgo real asociado a cada principio activo con el fin de actualizar su perfil de seguridad (51,52).

#### - **Afectación neuropsiquiátrica:**

Se han descrito reacciones adversas que afectan al sistema nervioso para la práctica totalidad de familias antibióticas. Sin embargo, este tipo de trastornos ocurren con mayor frecuencia cuando el antimicrobiano administrado para la misma indicación es una fluoroquinolona (54).

Algunos autores postulan hipótesis que incluyen la interacción con NMDA (ácido N-metil-D-aspartico) y el antagonismo con los receptores GABA-A (ácido gamma-aminobutírico). De este modo, atribuyen una menor neurotoxicidad a levofloxacino al reconocerlo como la fluoroquinolona con menor penetrancia en el SNC. No obstante, otros autores desestiman la correlación establecida entre grado de penetrancia en SNC y tasa de efectos adversos asociados. En este sentido, hemos observado que **no existe un consenso en la literatura disponible acerca del principio activo más asociado a este tipo de reacciones**.

**La mayoría de reacciones adversas de nuestro estudio englobadas bajo el término SOC “trastornos psiquiátricos” estaban producidas por levofloxacino**, aunque moxifloxacino y ciprofloxacino también acumulaban un número importante de reacciones. Estos datos concuerdan con los aportados por algunos estudios. Por el contrario, **los “trastornos del sistema nervioso” se asociaron en mayor proporción con moxifloxacino**, seguido de cerca por levofloxacino, datos también apoyados por otras investigaciones (55).

La clínica más frecuente incluye insomnio, cefalea, mareo, agitación, encefalopatía, convulsiones... Además, se ha descrito una asociación especialmente importante entre fluoroquinolonas y cuadros de delirium y psicosis (56).

Este tipo de reacciones se consideran **raras**. De hecho, según ensayos clínicos con fluoroquinolonas realizados en Estados Unidos sólo aparecieron trastornos neuropsiquiátricos en 1% de la muestra. Habitualmente aparecen con un tiempo de latencia de 1-7 días desde el inicio de la pauta y a pesar de que estos normalmente revierten tras la interrupción del tratamiento, la duración media supera los 30 días,  **pudiendo ser severos**, condicionando incapacidad o incluso teniendo un desenlace fatal.

Aunque en nuestro estudio no hemos observado esta tendencia, se ha descrito un **riesgo mayor de RAM neuropsiquiátrica por fluoroquinolonas asociadas a AINEs** (57).

- **Afectación cardiovascular:**

Entre las principales alteraciones cardiovasculares descritas asociadas al consumo de fluoroquinolonas encontramos:

- > Alteraciones de la conducción cardíaca (extrasístoles ventriculares, alargamiento del QT, arritmias, fibrilación auricular, torsade de pointes...): la hipótesis planteada para explicar su aparición apunta al bloqueo de las corrientes de potasio rectificadoras tardías ( $IK_r$ ) lo que resulta en la acumulación de iones potasio en el miocito cardíaco y el retraso en la repolarización (58,59).
- > Alteraciones estructurales (insuficiencia valvular, aneurisma o disección aórtica): un estudio experimental con miofibroblastos aórticos donados por pacientes con aortopatías apunta como etiopatogenia al mismo mecanismo descrito en el estudio de las alteraciones musculoesqueléticas, la degradación del colágeno tras la exposición a fluoroquinolonas (58,60).

Un metaanálisis confirma que el riesgo de presentar este tipo de trastornos es superior en los pacientes en fase activa de tratamiento con fluoroquinolonas que en la población general. Estos, a menudo, aparecen en los primeros 10 días de tratamiento, pero el riesgo es considerable hasta 60 días tras su inicio (60).

Se ha demostrado la existencia de **factores predisponentes** como edad avanzada, antecedentes cardiovasculares familiares o personales, enfermedades del tejido conectivo, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behçet, artritis reumatoide, síndrome de Turner, endocarditis infecciosa...No obstante, los estudios realizados no han analizado en profundidad el impacto de **factores de riesgo cardiovascular, que podrían actuar como sesgos de confusión** (10,11,60).

Por consiguiente, las fluoroquinolonas se han asociado a un aumento significativo del riesgo de arritmias y de mortalidad cardiovascular. El riesgo de desarrollo de aneurisma aórtico es superior al de aparición de disección aórtica y se ha descrito para levofloxacin, moxifloxacin y ciprofloxacino. Sin embargo, no hay estudios que incluyan norfloxacino, ofloxacino o ácido pipemídico en sus análisis estadísticos.

De acuerdo con los hallazgos de nuestro estudio, **moxifloxacin es responsable de la mayor parte de trastornos cardíacos y buena parte de los vasculares**, junto con levofloxacin.

No resulta sorprendente dado que moxifloxacino presenta mayor riesgo de arritmias y mortalidad cardiovascular ya que a él se le atribuye un mayor riesgo de alargamiento del QT. Por el contrario, **ciprofloxacino apenas asocia riesgo** de alargamiento del QT o torsade de pointes según estudios previos y hallazgos *in-vitro* (59).

Otros autores coinciden en que **levofloxacino se ha relacionado con mayor riesgo relativo de desarrollo de estas complicaciones**, pero puntualizan que estas diferencias en los resultados podrían explicarse por la existencia de **diferencias demográficas significativas** (58,61).

Los trastornos cardiovasculares por fluoroquinolonas se asocian con efectos potencialmente permanentes e incapacitantes y en un 15% de los casos, mortales. Por ello, se recomienda evitar estas terapias en pacientes vulnerables y potenciar el desarrollo de nuevas investigaciones al respecto (62).

Asimismo, nos pareció interesante analizar **posibles cambios en el perfil de RAM notificadas en relación a la publicación de las notas de seguridad**.

En contra de lo esperado en un primer momento, el análisis reveló que el **porcentaje de RAM musculoesqueléticas y neuropsiquiátricas notificadas se había incrementado en el periodo posterior a la publicación de las notas**. Esto permite el planteamiento de diversas hipótesis, puesto que el aumento en las notificaciones no implica necesariamente un aumento en el número real de reacciones adversas producidas. Es decir, podríamos pensar que las notas informativas aumentaron la concienciación en torno a la administración de fluoroquinolonas y la aparición de reacciones adversas. De esta manera, podríamos considerar el impacto de las notas como positivo, atacando una de las principales limitaciones del SEFV-H, la infranotificación.

En cuanto a la **proporción de RAM vasculares notificadas, esta se mantuvo estable** durante todo el periodo a estudio. Y, a diferencia del resto, **el porcentaje de trastornos cardíacos notificados a partir de octubre de 2018 se redujo a la mitad**. En este caso, podríamos atribuir la disminución en la notificación a la gravedad de las reacciones y el tipo de paciente en el que, habitualmente, se producen. Es posible que el conocimiento de estos factores a través de las notas favoreciera una mayor cautela en la prescripción. De cualquier modo, estas hipótesis deberían ser contrastadas y recuerdan la necesidad de realizar futuros estudios al respecto.

En esta línea, resulta interesante un estudio llevado a cabo en Alemania que buscaba evaluar el impacto de tres notas de seguridad acerca del consumo de fluoroquinolonas sobre su prescripción. Este, objetivó una **disminución considerable en la prescripción relacionada con 2 de las 3 notas de seguridad publicadas**. Como consecuencia, a pesar de que las notas no incluían información sobre alternativas terapéuticas, **aumentó la prescripción de otras familias de antibióticos**. Así, mientras el consumo de moxifloxacino y levofloxacino disminuyó, el de cefuroxima, sultamicilina y cefpodoxima se incrementó (63).

Estudios como este evidencian la importancia e impacto de la labor de los centros de farmacovigilancia para garantizar la seguridad del paciente mediante la aplicación del tratamiento más óptimo en cada circunstancia.

Los resultados de la **evaluación cualitativa de las reacciones adversas notificadas** respaldan la sospecha de las mismas. En primer lugar, se analizó la **plausibilidad de las RAM de acuerdo a su secuencia temporal**, confirmando que en casi la totalidad de los casos su aparición era compatible con la administración del fármaco. De hecho, la mayoría de las mismas eran, como hemos comentado anteriormente, **RAM ya conocidas o sobre las que existían referencias previas ocasionales** en la literatura.

También se valoró la **existencia de posibles causas alternativas de RAM**, es decir, no asociadas a la administración de fluoroquinolonas. Aunque los resultados aquí son algo menos marcados, **en la mitad de los casos hubo evidencia suficiente para descartar hipótesis alternativas**. Por otro lado, en algo más de un cuarto de las RAM no se aportó información suficiente para evaluar las posibles causas de la reacción notificada, lo que ejemplifica que el número de notificaciones incompletas es considerable y dificulta en ocasiones el análisis de los datos.

Ante la aparición de una reacción y la sospecha de asociación con la administración previa de un fármaco, se pueden adoptar diversas medidas. Varias revisiones afirman que **lo más frecuente es la disminución de la dosis de tratamiento o su retirada**, tal como se ve en nuestro estudio. Si bien, se admite la existencia de cierta variabilidad dependiente del facultativo responsable de la decisión. Tras la aplicación de esta medida, un seguimiento estrecho demostró que **una cuota muy amplia de reacciones había mejorado** y tan solo una proporción mínima no experimentó mejoría. Estos hallazgos son acordes a la evidencia en farmacovigilancia puesto que la mayor parte de las RAM conocidas son de carácter leve y transitorio, mejorando tras la interrupción del tratamiento con el agente causal (64,65).

Desafortunadamente, **en bastantes de los casos estudiados la reacción fue irreversible o mortal**. Un resultado, por otro lado, coherente dada la gravedad de las RAM estudiadas. En relación a ello, un metaanálisis publicado en 2008 estimaba la incidencia de RAM en un 6,7% y la incidencia de RAM mortal en un 0,3%. Tal es la magnitud del problema que estas cifras colocaban las reacciones adversas a medicamentos entre las seis principales causas de muerte en Estados Unidos. Sin embargo, investigaciones más recientes a partir de datos facilitados por el sistema de farmacovigilancia de la OMS estiman las RAM con desenlace mortal en un 1% del total siendo más frecuentes en hombres mayores de 65 años y refiriendo diferencias considerables entre continentes (66–68).

Por último, **se analizó el efecto de reexposición al fármaco sospechoso** de haber producido la reacción adversa, en el reducido grupo de casos en los que esta se produjo. De este modo, el análisis de los datos reveló que en 178 casos la reexposición condujo al desarrollo de reacciones irreversibles o mortales y que, en varios casos, se conocía historia de reacciones semejantes previas tras el consumo de otras especialidades farmacéuticas o fármacos similares.

Las reacciones adversas a fluoroquinolonas representan, por tanto, un **problema real, con una incidencia relevante y un impacto claro** en la práctica clínica y en la calidad de vida del paciente. Debido a la gravedad de las reacciones observadas, se recomienda **valorar adecuadamente la relación beneficio-riesgo que implica el tratamiento con fluoroquinolonas** en cada posible escenario.

Además, dado que estas pueden producirse en personas previamente sanas, se debería **informar a todos los pacientes de los signos y síntomas de alarma** ante los que deberían solicitar asistencia sanitaria (8,10,11).

Estudios recientes explican que **la incidencia podría disminuir** si se optimizará el proceso diagnóstico y la elección de tratamiento, limitando el número de fármacos prescritos, considerando las posibles interacciones, monitorizando las concentraciones plasmáticas si fuera necesario y planteando la posibilidad de RAM ante una evolución tórpida del cuadro. Es decir, el correcto manejo de las reacciones adversas con el fin de evitar, en la medida de lo posible, un desenlace no deseado implica la aplicación de una serie de pilares básicos en la práctica clínica como son la **prevención, anticipación, detección, tratamiento y monitorización de las mismas** (66,69).

Finalmente, y pese a que la utilización de bases de datos nacionales nos da una imagen cercana de las RAM que están sucediendo en nuestro entorno, no debemos olvidar las **limitaciones de este estudio** comentadas previamente (infranotificación, cumplimentación incompleta de las notificaciones, existencia de duplicidades, falta de datos sobre el consumo de fluoroquinolonas...).

Igualmente, conviene tener en cuenta que la exactitud y calidad de **la labor del sistema de farmacovigilancia recae en el trabajo de múltiples personas**. En primer lugar, tras la identificación de una RAM, se requiere una correcta cumplimentación de la “tarjeta amarilla” por parte del notificador. Seguidamente, estas notificaciones son analizadas y clasificadas por personal de SEFV-H que, aunque altamente cualificado, da cabida a cierta variabilidad interpersonal. Posteriormente, para la realización del presente estudio, los datos recogidos de acuerdo a los filtros de interés deben ser procesados con el fin de llevar a cabo los análisis considerados oportunos. Así pues, **de entre todos los resultados obtenidos, se presentan en este documento los que hemos considerado más interesantes y relevantes** de acuerdo a los objetivos planteados.

En cualquier caso, **este estudio invita a la reflexión y abre la puerta al desarrollo de futuras investigaciones** que profundicen sobre el perfil de seguridad de cada fluoroquinolona aquí analizada, sobre los posibles factores que favorecen el desarrollo de reacciones adversas y sus potenciales medidas de prevención.

## CONCLUSIONES

- El SEFV-H registró **5775 reacciones adversas asociadas al consumo de fluoroquinolonas** en el periodo comprendido entre el 11 de abril de 1991 y el 23 de noviembre de 2021.
- La **mitad de los pacientes de nuestra muestra supera los 70 años de edad**.
- En cuanto al ámbito de procedencia de las notificaciones **destaca ligeramente el medio intrahospitalario**.
- En algunas de las notificaciones registradas se considera que **la aparición de la RAM pudo deberse a la interacción de la fluoroquinolona con otro fármaco**. Entre ellos destacan anticoagulantes orales, corticoides, algunos diuréticos y amoxicilina/ácido clavulánico.
- Entre las RAM más prevalentes en nuestro estudio encontramos la **clínica dermatológica, musculoesquelética, gastrointestinal y nerviosa**.
- De acuerdo a la literatura médica, **levofloxacinó es el principio activo asociado a un mayor número de notificaciones y de RAM** en nuestro estudio, alcanzando la mitad de ellas. Sin embargo, para conocer el riesgo relativo de RAM asociado a cada principio activo son necesarios nuevos estudios que analicen en profundidad su consumo.
- Los resultados obtenidos en nuestro estudio coinciden con la evidencia en que **levofloxacinó y ciprofloxacino son los principios activos más comúnmente asociados a trastornos tendinosos**, los más importantes entre las alteraciones musculoesqueléticas descritas.
- No existe un consenso en la literatura disponible acerca del principio activo más asociado a los trastornos neuropsiquiátricos, pero, en nuestro estudio **destacan las alteraciones psiquiátricas por levofloxacinó y las alteraciones nerviosas por moxifloxacino**.
- Tal como apoyan algunos autores, **moxifloxacino es responsable de la mayor parte de trastornos cardíacos y buena parte de los vasculares** en nuestro estudio. Sin embargo, ciprofloxacino apenas asocia riesgo. De desarrollar este tipo de RAM.
- **El porcentaje de RAM musculoesqueléticas y neuropsiquiátricas notificadas se incrementó en el periodo post-notas** mientras que, **el porcentaje de trastornos cardíacos se redujo a la mitad**.
- Las **limitaciones más importantes del estudio** son la infranotificación, la cumplimentación incompleta de las notificaciones o la existencia de duplicidades y la falta de datos sobre el consumo de fluoroquinolonas.
- Los resultados obtenidos reflejan la importancia de los sistemas de farmacovigilancia y la **necesidad de desarrollar futuras investigaciones** para describir con precisión el perfil de seguridad de cada fármaco aquí estudiado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lorenzo Fernández P, Aleixandre de Artiñano A. Sulfamidas y trimetoprima. Quinolonas. En: Velázquez. Farmacología Básica y Clínica. 19ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2018. p. 794–805. ISBN: 9786078546077.
2. Durand GA, Raoult D, Dubourg G. Antibiotic discovery: history, methods and perspectives. *Int J Antimicrob Agents*. 2019 Abr;53(4):371–82. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.11.010.
3. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol*. 2019 Oct; 51:72–80. doi: 10.1016/j.mib.2019.10.008.
4. Flórez J, Mediavilla A, Aranza JR, Sádaba B. Quinolonas. Sulfamidas. Trimetoprima. Cotrimoxazol. Nitrofurantoína. Antisépticos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. 6ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2014. p. 1027–32. ISBN: 9788445823163.
5. Pham TDM, Ziora ZM, Blaskovich MAT. Quinolone antibiotics. *Medchemcomm*. 2019 Oct 1;10(10):1719–39. doi: 10.1039/c9md00120d.
6. Alós JI. Quinolonas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(5):290–7. doi: 10.1016/s0213-005x(03)72932-2.
7. Lorenzo Fernández P, Moreno González A, Leza Cerro JC, Lizasoain Hernández I, Moro Sánchez MA, Portolés Pérez A. Velázquez: Manual de farmacología básica y clínica. 18ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2012. ISBN: 9788498354379.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS; 10 Oct 2018 [Citado 3 Mar 2022]. Quinolonas y fluoroquinolonas de administración sistémica: nuevas restricciones de uso. MUH (FV), 14/2018. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI\\_MUH\\_FV-14-2018-quinolonas-fluoroquinolonas.pdf?x28957](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI_MUH_FV-14-2018-quinolonas-fluoroquinolonas.pdf?x28957)
9. European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: EMA; 16 Nov 2018. [Citado 3 Mar 2022]. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. EMA/795349/2018. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/disabling-potentially-permanent-side-effects-lead-suspension-restrictions-quinolone-fluoroquinolone\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/disabling-potentially-permanent-side-effects-lead-suspension-restrictions-quinolone-fluoroquinolone_en.pdf)
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS; Oct 2018 [Citado 3 Mar 2022]. Fluoroquinolonas de administración sistémica: riesgo de aneurisma y disección aórtica. Disponible en: [https://sinaem.aemps.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2018/2018-10-23-Fluoroquinolonas-DHPC\\_ES.pdf](https://sinaem.aemps.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2018/2018-10-23-Fluoroquinolonas-DHPC_ES.pdf)

11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS; 30 Sept 2020 [Citado 3 Mar 2022]. Fluoroquinolonas de uso sistémico o inhalado: riesgo de insuficiencia valvular y regurgitación cardíaca. MUH (FV), 12/2020. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2020/docs/NI\\_MUH\\_FV-12-2020-fluoroquinolonas.pdf?x10638](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2020/docs/NI_MUH_FV-12-2020-fluoroquinolonas.pdf?x10638)
12. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos [Internet]. Madrid: PRAN [citado 19 Mar 2022]. Vigilancia: Mapas de consumo en salud humana. Disponible en: <https://resistenciaantibioticos.es/es/profesionales/vigilancia/mapas-de-consumo/consumo-antibioticos-humana>
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Buenas prácticas del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Madrid: AEMPS; 2018.
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS; 23 Jul 2020 [Citado 19 Mar 2022]. España reduce un 5,4 % el consumo de antibióticos en salud humana en 2019, 23/2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laaemps/2020-laaemps/espana-reduce-un-54-el-consumo-de-antibioticos-en-salud-humana-y-un-136-las-ventas-de-antibioticos-veterinarios-en-2019/>
15. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS [Internet]. Madrid: AEMPS [citado 20 Mar 2022]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
16. Esteban Jiménez O, Navarro Pemán C, González Rubio F, Lanuza Giménez FJ, Montesa Lou C. Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario. Rev. Esp. Salud Publica. 2017; 91:1-17.
17. Zucker I, Prendergast BJ. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. Biol Sex Differ. 2020;11(1):32. doi: 10.1186/s13293-020-00308-5.
18. Geller Se, Arends GW, Koch AR, Carnes M. The more things change, the more they stay the same: A study to evaluate compliance with inclusion and assessment of women and minorities in randomized controlled trials. Acad Med. 2018 Abr; 93(4):630–5. doi: 10.1097/ACM.0000000000002027.
19. Morin L, Johnell K, Laroche ML, Fastbom J, Wastesson JW. The epidemiology of polypharmacy in older adults: register-based prospective cohort study. Clin Epidemiol. 2018 Mar 12; 10:289–98. doi:10.2147/CLEP.S153458.
20. Schaad UB. Fluoroquinolone antibiotics in infants and children. Infect Dis Clin North Am. 2005 Sept;19(3):617–28. doi: 10.1016/j.idc.2005.05.005.
21. Claudio González QF. Farmacología del paciente pediátrico. Rev Med Clin Condes. 2016; 27(5):652-9. doi: 10.1016/j.rmclc.2016.09.010.

22. Joseph PD, Craig JC, Caldwell PHY. Clinical trials in children. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Mar;79(3):357–69. doi: 10.1111/bcp.12305.
23. Kane-Gill SL, Jacobi J, Rothschild JM. Adverse drug events in intensive care units: risk factors, impact, and the role of team care. *Crit Care Med*. 2010 Jun;38(6):83–9. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181dd8364.
24. Janković SM, Pejčić AV, Milosavljević MN, Opančina VD, Pešić NV, Nedeljković TT, et al. Risk factors for potential drug-drug interactions in intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2018 Feb;43:1-6. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.08.021.
25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS; Nov 2020 [Citado 4 Abr 2022]. El consumo de antibióticos en España recupera la tendencia decreciente pre-pandemia. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/ministerio-de-sanidad/el-consumo-de-antibioticos-en-espana-recupera-la-tendencia-decreciente-pre-pandemia/>
26. García-Alamino JM. Aspectos epidemiológicos, clínica y mecanismos de control de la pandemia por SARS-CoV-2: situación en España. *Enferm Clin*. 2021 Feb;31:4–11. doi: 10.1016/j.enfcli.2020.05.001.
27. Giesen C, Diez-Izquierdo L, Saa-Requejo CM, López-Carrillo I, López-Vilela CA, Seco-Martínez A, et al. Epidemiological characteristics of the COVID-19 outbreak in a secondary hospital in Spain. *Am J Infect Control*. 2021 Feb;49(2):143–50. doi: 10.1016/j.ajic.2020.07.014.
28. Yacouba A, Olowo-okere A, Yunusa I. Repurposing of antibiotics for clinical management of COVID-19: a narrative review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2021 May 21;20(1):37. doi: 10.1186/s12941-021-00444-9.
29. Bartoli A, Gabrielli F, Alicandro T, Nascimbeni F, Andreone P. COVID-19 treatment options: a difficult journey between failed attempts and experimental drugs. *Intern Emerg Med*. 2021 Mar;16(2):281–308. doi: 10.1007/s11739-030-03569-9.
30. Mathews B, Thalody AA, Miraj SS, Kunhikatta V, Rao M, Saravu K. Adverse effects of fluoroquinolones: a retrospective cohort study in a South Indian tertiary healthcare facility. *Antibiotics (Basel)*. 2019 Jul 27;8(3):104. doi: 10.2290/antibiotics8030104.
31. Jose J, Rao PGM, Jimmy B. Adverse drug reactions to fluoroquinolone antibiotics – Analysis of reports received in a tertiary care hospital. *Int J Risk Saf Med*. 2008;20(3):169–80. doi: 10.3233/JRS-2008-0441.
32. Piscitelli SC, Spooner K, Baird B, Chow AT, Fowler CL, Williams RR, et al. Pharmacokinetics and safety of high-dose and extended-interval regimens of levofloxacin in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999 Sept;43(9):2323–7. doi: 10.1128/AAC.43.9.2323.

33. Yagi T, Naito T, Kato A, Hirao K, Kawakami J. Association between the prothrombin time-international normalized ratio and concomitant use of antibiotics in warfarin users: focus on type of antibiotic and susceptibility of bacteroides fragilis to antibiotics. *Ann Pharmacother*. 2021 Feb;55(2):157–64. doi: 10.1177/1060028020940728.
34. Taberner-Bonastre P, Moreno-Miralles A, Quintana-Vargas I, Peris-Martí JF. Analysis of acenocoumarol and levofloxacin interaction in elderly institutionalized patients. *Farm Hosp*. 2019 Mar 1;43(2):53–5. doi: 10.7399/fh.11111.
35. Janknegt R. Drug interactions with quinolones. *J Antimicrob Chemother*. 1990 Nov;26:7-29. doi: 10.1093/jac/26.suppl\_d.7.
36. Horn JR, Hansten PD. Fluoroquinolones and steroids: an achilles heel interaction. *Pharm Times*. 2016 Abr 11;82(4):50.
37. Wise B, Peloquin C, Choi H, Lane N, Zhang Y. Impact of age, sex, obesity, and steroid use on quinolone-associated tendon disorders. *Am J Med*. 2012 Dic;125(12):1228.e23-1228.e28. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.05.027.
38. Sudoh T, Fujimura A, Shiga T, Sasaki M, Harada K, Tateishi T, et al. Renal clearance of lomefloxacin is decreased by furosemide. *Eur J Clin Pharmacol*. 1994;46(3):267–9. doi: 10.1007/BF00192560.
39. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Ficha técnica ciprofloxacino Normon 500mg comprimidos recubiertos con película EFG. [Internet]. Madrid: AEMPS; 2020. [citado 2 May 2022]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62300/FichaTecnica\\_62300.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62300/FichaTecnica_62300.html)
40. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Ficha técnica furosemida Cinfa 40mg comprimidos EFG. [Internet]. Madrid: AEMPS; 2019. [citado 2 May 2022]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64140/FichaTecnica\\_64140.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64140/FichaTecnica_64140.html)
41. Baddour LM, Dayer MJ, Thornhill MH. Fluoroquinolone use and associated adverse drug events in England. *J Infect*. 2019 Mar;78(3):249–59. doi: 10.1016/j.jinf.2018.11.001.
42. Kuula LSM, Viljema KM, Blom M. Fluoroquinolone-related adverse events resulting in health service use and costs: A systematic review. 2019 Abr 26;14(4): e216029. doi: 10.1371/journal.pone.0216029.
43. Owens RC, Ambrose PG. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis*. 2005 Jul 15;41:144-57. doi: 10.1086/428055.
44. Sandoval T, Martínez M, Miranda F, Jirón M. Incident adverse drug reactions and their effect on the length of hospital stay in older inpatients. *Int J Clin Pharm*. 2021 Ag;43(4):839–46. doi: 10.1007/s11096-020-01181-3.

45. Aung AK, Walker S, Khu YL, Tang MJ, Lee JI, Graudins LV. Adverse drug reaction management in hospital settings: review on practice variations, quality indicators and education focus. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022 May;78(5):781–91. doi: 10.1007/s00228-022-03287-1.
46. Montané E, Santesmases J. Reacciones adversas a medicamentos. *Med Clin (Barc)*. 2020;154(5):178–84. doi: 10.1016/j.medcli.2019.08.007.
47. Carbon C. Comparison of side effects of levofloxacin versus other fluoroquinolones. *Chemotherapy*. 2001;47(3):9-14. doi: 10.1159/000057839.
48. Zhanel GG, Ennis K, Vercaigne L, Walkty A, Gin AS, Embil J, et al. A critical review of the fluoroquinolones focus on respiratory tract infections. *Drugs*. 2002;62(1):13-59. doi: 10.2165/00003495-200262010-00002.
49. Baik S, Lau J, Huser V, Mcdonald CJ. Association between tendon ruptures and use of fluoroquinolone, and other oral antibiotics: a 10-year retrospective study of 1 million US senior medicare beneficiaries. *BMJ Open*. 2020 Dic 21;10(12):e034844. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034844.
50. Bisaccia DR, Aicale R, Tarantino D, Peretti GM, Maffulli N. Biological and chemical changes in fluoroquinolone-associated tendinopathies: a systematic review. *Br Med Bull*. 2019 Jun 19;130(1):39–49. doi: 10.1093/bmb/ldz006.
51. Alves C, Mendes D, Marques FB. Fluoroquinolones and the risk of tendon injury: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019 Oct;75(10):1431–43. doi: 10.1007/s00228-019-02713-1.
52. Huruba M, Farcas A, Leucuta DC, Bucsa C, Sipos M, Mogosan C. A VigiBase descriptive study of fluoroquinolone induced disabling and potentially permanent musculoskeletal and connective tissue disorders. *Sci Rep*. 2021 Jul 13;11(1):14375. doi: 10.1038/s41598-021-93763-y.
53. Scavone C, Mascolo A, Ruggiero R, Sportiello L, Rafaniello C, Berrino L, et al. Quinolones-induced musculoskeletal, neurological, and psychiatric ADRs: a pharmacovigilance study based on data from the italian spontaneous reporting system. *Front Pharmacol*. 2020 Abr 15;11:428. doi: 10.3389/fphar.2020.00428.
54. Ellis DE, Hubbard RA, Willis AW, Zuppa AF, Zaoutis TE, Hennessy S. Comparative neurological safety of fluoroquinolones versus therapeutic alternatives. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021 Jun;30(6):797–805. doi: 10.1002/pds.5219.
55. Sellick J, Mergenhagen K, Morris L, Feuz L, Horey A, Risbood V, et al. Fluoroquinolone-related neuropsychiatric events in hospitalized veterans. *Psychosomatics*. 2018 May;59(3):259–66. doi: 10.1016/j.psym.2017.11.001.

56. Skelly MK, Wattengel BA, Starr KE, Sellick JA, Mergenhagen KA. Psychiatric times. Psychiatric adverse effects of antibiotics. [Internet]. Cranbury: MJH life sciences; 2019 Nov 29 [citado 10 May 2022]. Disponible en: <https://www.psychiatrictimes.com/view/psychiatric-adverse-effects-antibiotics>
57. Huruba M, Farcas A, Leucuta DC, Bucsa C, Mogosan C. A VigiBase descriptive study of fluoroquinolone-associated peripheral nervous system disorders. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 En 26;15(2):143. doi: 10.3390/ph15020143.
58. Bonaldo G, Andriani LA, D'Annibali O, Motola D, Vaccheri A. Cardiovascular safety of macrolide and fluoroquinolone antibiotics: an analysis of the WHO database of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019 Nov 1;28(11):1457–63. doi: 10.1002/pds.4873.
59. Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, Rotshild V, Abbasi M, Muszkat M, et al. Fluoroquinolones and cardiovascular risk: a systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. *Drug Saf*. 2019 Abr;42(4):529–38. doi: 10.1007/s40264-018-0751-2.
60. Wee I, Chin B, Syn N, Lee KS, Ng JJ, Choong AMTL. The association between fluoroquinolones and aortic dissection and aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 May 26;11(1):11073. doi: 10.1038/s41598-021-90692-8.
61. Meng L, Huang J, Jia Y, Huang H, Qiu F, Sun S. Assessing fluoroquinolone-associated aortic aneurysm and dissection: data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system. *Int J Clin Pract*. 2019 May;73(5):e13331. doi: 10.1111/ijcp.13331.
62. Schjøtt J, Messner T. Ciprofloxacin and acute aortic valve damage. *Med Hypotheses*. 2018 Dec;121:35. doi: 10.1016/j.mehy.2018.09.013.
63. Georgi U, Tesch F, Schmitt J, de With K. Impact of safety warnings for fluoroquinolones on prescribing behaviour. Results of a cohort study with outpatient routine data. *Infection*. 2021 Jun;49(3):447–55. doi: 10.1007/s15010-020-01549-7.
64. Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. *Clin Med (Lond)*. 2016 Oct;16(5):481–5. doi: 10.7861/clinmedicine.16-5-481.
65. Aguilera C, Agustí A, Pérez E, Gracia RM, Diogène E, Danés I. Spontaneously reported adverse drug reactions and their description in hospital discharge reports: a retrospective study. *J Clin Med*. 2021 Jul 26;10(15):3293. doi: 10.3390/jcm10153293.
66. Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *J Intern Med*. 2001 Oct;250(4):327–41. doi: 10.1046/j.1365-2796.2001.00892.x.

67. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998 Apr 15;279(15):1200–5. doi: 10.1001/jama.279.15.1200.
68. Montastruc JL, Lafaunie M, de Canecaude C, Durrieu G, Sommet A, Montastruc F, et al. Fatal adverse drug reactions: a worldwide perspective in the World Health Organization pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Nov;87(11):4334–40. doi: 10.1111/bcp.14851.
69. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004 Jul 3;329(7456):15–9. doi: 10.1136/bmj.329.7456.15.