

## Noves i velles quinolones: quines són més segures?

El grup de les quinolones comprèn d'una banda una sèrie de preparats «vells», el prototip dels quals és l'àcid nalidíxic, i d'altra banda un grup de preparats de recent introducció en terapèutica, també anomenats quinolones de segona generació o quinolones fluorades. Aquest grup de noves molècules, introduïdes en la dècada dels vuitanta, inclou la norfloxacin, enoxacin, ciprofloxacina, ofloxacina, pefloxacina i amifloxacina. Entre les «velles quinolones» s'inclouen també, entre altres, l'àcid pipemídic, l'oxolínic, la cinoxacin i la rosoxacin.

Tots ells són antibiòtics bactericides que actuen inhibint la síntesi de DNA durant la multiplicació bacteriana, com a resultat de la interferència sobre l'activitat de la DNA girasa.

Actualment les «velles quinolones» tenen un espectre antibacterià limitat. En un principi eren útils en el tractament de les infeccions urinàries, perquè cobrien les *Enterobacteriaceae* i molts gram-positius, excepte pneumococs, enterococs i anaerobis. Però la ràpida aparició de resistències ha limitat la seva eficàcia.

Les quinolones fluorades tenen unes característiques farmacocinètiques i antibacterianes diferents de les de l'àcid nalidíxic.<sup>1,2</sup> En general, són molt actives sobre la majoria de gèrmens aerobis gram-negatius (incloent *Enterobacteriaceae* i *Pseudomonas aeruginosa*) i sobre cocs gram-positius -incloent gèrmens resistents a les penicil·lines, cefalosporines i aminoglucòsids- i *S. aureus*, gonococ i *Shigella*. Poden assolir concentracions adequades en líquids orgànics i alguns teixits de difícil accés (teixit ossi, pròstata). Algunes es poden administrar per via oral i parenteral (ciprofloxacina, amifloxacina, pefloxacina) i les seves característiques farmacocinètiques permeten, a més a més, una o dues preses al dia.

L'ús de les quinolones fluorades s'hauria de restringir sobretot a l'àmbit hospitalari, ja que una utilització indiscriminada (per exemple en infeccions urinàries no complicades o en les sobreinfeccions dels pneumòpates crònics) pot afavorir l'aparició de resistències i una pèrdua ràpida de la seva eficàcia.<sup>3</sup>

Actualment a Espanya es disposa d'àcid nalidíxic (4 especialitats), pipemídic (4 especialitats), oxolínic (5 especialitats), nitroxolina (1 especialitat), cinoxacin (1 especialitat), rosoxacin (1 especialitat), norfloxacin (11 especialitats) i ciprofloxacina (6 especialitats).

A Catalunya s'han rebut fins ara 68 notificacions de reaccions adverses a quinolones: 9 a l'àcid nalidíxic, 1 a l'oxolínic, 34 al pipemídic, 17 a la norfloxacin i 7 a la ciprofloxacina.

### Efectes indesitjables de l'àcid nalidíxic i similars

Són més freqüents els de caire tòxic que els d'hi persensibilitat. Cal destacar la seva toxicitat sobre el sistema nerviós central. L'àcid nalidíxic pot produir alteracions sensorials i de la percepció (fotòpsies, visió borrosa, discromatòpsia, problemes de l'acomodació, etc.) en un 7 % dels pacients tractats. Aquestes reaccions depenen de la dosi i generalment són de curta durada; acostumen a aparèixer 20-30 minuts després de la ingesta i desapareixen en menys de 3 hores. També pot aparèixer confusió, depressió, nerviosisme, cefalea, mareig, insomni, quadres psicòtics transitoris, etc. S'ha descrit l'aparició d'un quadre d'hipertensió intracranial (pseudotumor cerebral) que afecta nens de menys de tres mesos i rarament els

adults amb problemes renals. També s'han descrit neuritis perifèriques i polineuropatia.<sup>4</sup>

Les reaccions adverses digestives, sobretot nàusees i vòmits i ocasionalment diarrea i dolor abdominal, acostumen a afectar un 8 % dels malalts tractats; també s'ha descrit algun cas d'hemorràgia digestiva. Un altre 5 % pot presentar reaccions dermatològiques.

Malgrat que les reaccions són fonamentalment de tipus tòxic, s'han descrit casos de xoc anafilàctic amb àcid pipemídric i cinoxacina, quinolones relacionades amb l'àcid nalidíxic.<sup>5</sup>

Ocasionalment poden produir alteracions hematològiques (trombopènia, neutropènia, anèmia hemolítica) i hepàtiques (hepatitis colostàsica). L'àcid nalidíxic pot produir acidosi metabòlica en nens.<sup>4</sup>

De les 9 notificacions referents a l'àcid nalidíxic rebudes a Catalunya, en una es descriu un quadre d'hipertensió intracranial. Era una nena de 6 mesos tractada amb 250 mg al dia per una infecció urinària; la malalta es recuperà immediatament després de suspendre el tractament. En una altra notificació la reacció adversa va consistir en un quadre d'al·lucinacions visuals, acompanyat de nàusees i cefalees; la malalta, de 40 anys, prenia 4 g d'àcid nalidíxic al dia per al tractament d'una infecció urinària per *Klebsiella*. En tres notificacions més es descriuen quadres d'alteracions visuals en forma de discromatòpsies, fotòpsies, etc. Una altra notificació descriu un quadre de cefalees, acúfens i nàusees; les altres tres es refereixen a efectes indesitjables gastrointestinals, un dels quals es va manifestar en forma d'anèmia i melenes, bé que el malalt també prenia àcid acetilsalicílic. No s'ha notificat cap reacció adversa cutània.

Pel que fa a l'àcid pipemídric, una tercera part de les reaccions notificades a Catalunya són digestives (sobretot dispèpsia i nàusees) i un altre terç són cutànies (les més freqüents pruriti i erupcions). De la resta, destaquen 4 casos de vertigen, 2 vasculitis i un quadre de psicosi aguda de dos dies de durada.

### Efectes indesitjables de les quinolones fluorades

Malgrat que tenen una estructura molt semblant a la de l'àcid nalidíxic, les fluoroquinolones semblen produir uns efectes indesitjables lleugerament diferents i, aparentment, menys greus que els de les primeres quinolones.<sup>6</sup> A la taula 1 s'hi resumeixen els efectes més coneguts.

Fins ara no s'ha descrit oculotoxicitat de les quinolones fluorades. La incidència de neurotoxicitat es xifra aproximadament en un 1 % dels pacients tractats. S'ha enregistrat una incidència més elevada d'aquests efectes indesitjables als Estats Units en comparació amb els països europeus, fet que s'explica perquè als Estats Units les dosis emprades són més elevades.<sup>7</sup>

Totes les quinolones fluorades inhibeixen l'àcid gamma-aminobutíric (GABA) i poden produir convulsions. Per altra banda, algunes quinolones (ciprofloxacina, norfloxacina, enoxacina) poden augmentar els nivells plasmàtics de teofil·lina i afavorir l'aparició de convulsions, agitació i insomni.<sup>8,9</sup>

Les alteracions gastrointestinals s'observen tant amb les primeres quinolones com amb les més noves. Són lleus i transitòries; es tracta sobretot de

**Taula1. Efectes indesitjables més freqüents i rellevants de les quinolones fluorades.<sup>6</sup>**

| Signes i símptomes                                                         | Fàrmac                                               |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Sistema nerviós central<br>mareig, cefalees, al·lucinacions<br>convulsions | tots els compostos<br>ciprofloxacina, enoxacina      |
| Digestiu<br>nàusees, vòmits, diarrees, constipació                         | tots els compostos                                   |
| Hepàtics<br>augment de les transaminases                                   | ciprofloxacina, enoxacina, ofloxacina, norfloxacina  |
| Renals<br>augment de la creatinina, hematúria                              | ciprofloxacina                                       |
| Dermatològics<br>erupcions<br>fotosensibilitat                             | ciprofloxacina<br>enoxacina, ofloxacina, pefloxacina |
| Reproductius<br>secreció vaginal                                           | norfloxacina                                         |
| Hematològics<br>eosinofília, trombopènia, leucopènia                       | tots els compostos                                   |
| Artràlgies/Inflor i dolor articular                                        | tots els compostos                                   |
| Interaccions<br>teofil·lina<br>anticoagulants cumarinics                   | ciprofloxacina, enoxacina<br>pefloxacina             |

nàusees, vòmits i dolor abdominal.<sup>4</sup> Amb la ciprofloxacina poden afectar un 25 % dels malalts tractats.<sup>6</sup>

Les reaccions cutànies poden ser de tipus al·lèrgic (urticària, pùrpura, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa) o bé reaccions de fotosensibilitat (fotodermatosi bullosa).

Recentment s'han descrit reaccions anafilàctiques i anafilactoides en 15 malalts tractats amb ciprofloxacina.<sup>10</sup>

Rarament poden produir alteracions hematològiques (eosinofília, leucopènia, trombocitosi). També s'ha observat algun cas d'augment transitori de transaminases i d'alteracions renals (augment de creatinina, hematúria).

Les fluoroquinolones produeixen alteracions del creixement ossi i del teixit cartilaginós en animals d'experimentació. En l'espècie humana s'han descrit debilitat muscular i quadres d'artràlgies, artritis i tenosinovitis.<sup>4</sup>

Dels efectes indesitjables de la norfloxacina notificats al nostre centre, en 9 del total de 17 la reacció adversa va ser dermatològica (sobretot erupcions i pruija); d'aquestes una es manifestà en forma de fotosensibilitat. En 2 casos l'efecte indesitjable va ser gastrointestinal (vòmits, dispèpsia, anorèxia). També s'han notificat dos casos d'agranulocitosi, però és difícil establir la causalitat, perquè ambdós malalts havien pres altres fàrmacs sospitosos d'haver produït aquesta reacció. La resta de notificacions són un cas d'oligúria, un de mareig, un de cefalea i fotòpsia i una vulvitis descamativa (vegeu la taula 2).

## Conclusions

Els primers anys d'ús de les noves fluoroquinolones estan donant una informació molt valuosa sobre l'espectre d'efectes indesitjables d'aquests fàrmacs. En particular, han estat objecte d'atenció especial els quadres d'al·lucinacions, excitació i convulsions, així com les reaccions anafilàctiques. Atès que les fluoroquinolones han estat introduïdes en terapèutica en data relativament recent, caldria notificar totes les sospites d'efectes indesitjables d'aquests fàrmacs.

**Taula 2. Reaccions adverses a la norfloxacina notificades a Catalunya.**

|                          |    |
|--------------------------|----|
| Dermatològiques          |    |
| erupcions                | 7  |
| pruija                   | 6  |
| urticària                | 1  |
| fotosensibilitat         | 1  |
| Digestives               |    |
| dispèpsia                | 2  |
| anorèxia                 | 1  |
| vòmits                   | 1  |
| Altres                   |    |
| agranulocitosi           | 2  |
| cefalea i fotòpsia       | 1  |
| mareig                   | 1  |
| conjuntivitis            | 1  |
| oligúria                 | 1  |
| vulvitis descamativa     | 1  |
| edema                    | 1  |
| edema periorbitari       | 1  |
| Total reaccions adverses | 28 |
| Total notificacions      | 17 |

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

### Rectificació

En el darrer Butlletí Groc (Vol. 2, n.º 2, pàg. 7) hi ha una errata. En la descripció de les reaccions adverses produïdes per captopril i enalapril notificades a Catalunya, el cas de galactorrea acompanyada d'hipersiallorrea és en realitat un cas de ginecomàstia acompanyada d'hipersiallorrea.

# Què cal notificar

El Programa de Notificació Voluntària de Reaccions Adverses estimula la notificació de tots els efectes adversos observats a l'assistència hospitalària i extrahospitalària, i en particular els següents:

- Totes les sospites de reaccions en pacients tractats amb **fàrmacs de recent introducció en terapèutica**.
- Totes les sospites de reaccions que
  - siguin mortals
  - posin en perill la vida del pacient
  - provoquin ingrés a l'hospital
  - allarguin l'estada hospitalària
  - provoquin absència laboral o escolar
  - siguin malformacions congènites
  - o bé siguin altres efectes irreversibles

El programa de la targeta groga es realitza a les Comunitats Autònomes de Catalunya, Cantàbria, Castella-Lleó, Castella-La Manxa, Euskadi, Navarra i València, en el marc de l'anomenat *Sistema Español de Farmacovigilancia*. Amb la informació recollida, en la qual s'assegura la confidencialitat del nom del pacient i del nom del metge notificador, el nostre centre contribueix, junt amb altres 28 centres de sengles països, al Programa Internacional de Farmacovigilància de l'OMS, que ha acumulat més de 600.000 notificacions de sospites de reaccions adverses a fàrmacs. Només l'acumulació d'un nombre elevat de notificacions pot ajudar a descobrir noves associacions causals, fins ara no identificades, entre l'ús d'un fàrmac i la producció d'una determinada patologia.

ISSN 0214-1922.

© Institut Català de Farmacologia. CS Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron s/n, 08035 Barcelona. L'Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i persegueix la promoció d'un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a **Butlletí Groc** no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altre promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense permís escrit.

Subscripcions: Espanya, 1.000 ptes; estranger 10 \$. Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a l'Institut Català de Farmacologia.

Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo por escrito al Institut Català de Farmacologia.