

R. A. M.

Reacciones Adversas a Medicamentos

Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid

Volumen 6 Nº. 1

Abril 1.998

Indice

1.- REACCIONES ADVERSAS COMUNES AL GRUPO QUINOLONAS.

Revisión de las notificaciones espontáneas recogidas en FEDRA.

2.- RESULTADOS DEL PROGRAMA DE NOTIFICACION ESPONTANEA DURANTE 1997 EN LA COMUNIDAD AUTONOMA DE MADRID.

1.- REACCIONES ADVERSAS COMUNES AL GRUPO QUINOLONAS. Revisión de las notificaciones espontáneas recogidas en FEDRA.

Las quinolonas son un grupo de agentes antibacterianos sintéticos relacionados estructuralmente con el ácido nalidíxico. El término 4-quinolona es el nombre genérico que se utiliza para describir el esqueleto 4-oxo-1,4-dihidroquinolina que comparten. La adición a esta estructura de un grupo piperazinilo en posición 7 y de un átomo de flúor en posición 6 origina un grupo de quinolonas piperazinilo-fluorinadas o fluorquinolonas, que se caracterizan por poseer un espectro antibacteriano más amplio que el ácido nalidíxico (Martindale, 1993). También se las clasifica, atendiendo al espectro antibacteriano, en quinolonas de 1ª generación que incluye los ácidos nalidíxico, pipemídico, oxolínico y el cinoxacino; de 2ª generación o quinolonas monofluoradas: norfloxacin, enoxacino, ciprofloxacino, ofloxacino y pefloxacino; de 3ª generación o bi o trifluoradas, aún no comercializadas en España.

Al igual que ocurre con la familia de los beta-lactámicos existen reacciones adversas comunes al grupo quinolonas, por lo que se pueden considerar efectos de clase, aunque la incidencia de los mismos varía dependiendo de la configuración molecular de los sustituyentes. Los derivados 8-halogenados (lomefloxacino y sparfloxacino) producen fototoxicidad con mayor frecuencia. La sustitución en C7 con cadenas laterales piperazínicas, incrementa notablemente la capacidad de unión al ácido gamma-aminobutírico (GABA) y la probabilidad de reacciones sobre el sistema nervioso central (Ball P, 1995).

Se han desarrollado nuevas quinolonas, llamadas por algunos 'The next generation' (Ernst ME, 1997); el levofloxacino (isómero S- del ofloxacino, con mayor actividad antimicrobiana que la forma racémica), el

Dirigir la correspondencia a:
Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid.
Departamento de Farmacología y Terapéutica.
Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma.
C/ Arzobispo Morcillo s/n. 28029 MADRID.
Fax: 397-53-53
Tlf.: 397-53-34

Este Boletín es una publicación gratuita destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia.

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

sparfloxacin (comercializado en Francia, entre otros países), el fleroxacin, lomefloxacin, grepafloxacin, quinofloxacin y trovafloxacin (compuesto bifluorado con actividad frente a Gram positivos) son sólo algunos de estos nuevos fármacos. No es infrecuente leer en las revisiones clínicas frases como 'El perfil de los efectos adversos es similar al de las quinolonas previamente comercializadas' y 'Este efecto adverso no ha sido notificado'. No debemos olvidar que con el número habitual de pacientes expuestos a un fármaco durante la fase de desarrollo clínico precomercialización, la probabilidad de detectar reacciones adversas poco frecuentes es muy baja y que después de la comercialización del fármaco pueden transcurrir años hasta que se detecta alguna de estas reacciones adversas. El desarrollo clínico de las nuevas fluorquinolonas se ha beneficiado del conocimiento experimental y clínico que ya se poseía con los fármacos del grupo, esto ha originado un seguimiento más exhaustivo de algunas de las reacciones adversas previamente descritas. Esta situación debe ser tomada en cuenta al realizar comparaciones de los perfiles de seguridad que derivan de los datos de los ensayos.

Los sistemas de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas han sido creados para generar alertas sobre problemas de seguridad con los medicamentos a partir del momento de su comercialización, en el caso de las quinolonas se han utilizado en varias ocasiones y de formas diversas.

El análisis de las notificaciones espontáneas graves, recibidas en la Food and Drug Administration (FDA) durante los primeros 120 días tras la comercialización, mostró tasas de notificación de reacciones adversas graves de 28 por 100.000 para temafloxacin y de 3 a 6 por 100.000 para ofloxacin, ciprofloxacin y norfloxacin, siendo la tasa global de notificación de 108 por 100.000 para temafloxacin y de 13 a 25 por 100.000 para las otras quinolonas (Echols RM, 1994). Este tipo de análisis evita el sesgo de notificación que existe a lo largo del tiempo; es decir, el que se produce al notificarse más en los primeros años de comercialización. El temafloxacin fue retirado del mercado en junio de 1992, después de la detección de un número de casos de hipoglucemia y de casos graves de hemólisis, la mitad asociados a insuficiencia renal y alteraciones hepáticas. La etiología de este síndrome no ha sido determinada, aunque la mayoría de los autores sugieren un mecanismo de base inmunológica, posiblemente mediado por inmunocomplejos (Blum MD, 1994).

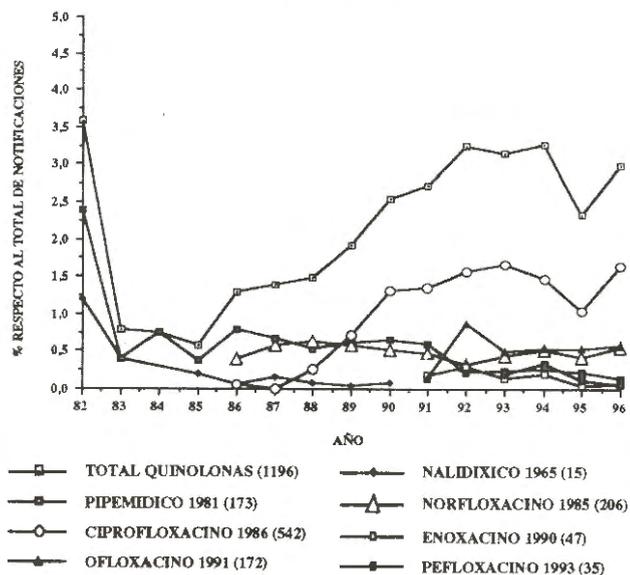
Los cuadros de hepatitis colestásica, psicosis, convulsiones, tendinitis y artropatía son un buen ejemplo del tipo de reacciones adversas difíciles de detectar, cuantificar o asociar a un fármaco ya que cumplen las características de: una baja incidencia en la población no expuesta y una baja incidencia en la expuesta (difícil de detectar por lo tanto en los ensayos clínicos). Incluso estudios de monitorización de eventos adversos ligados a la prescripción (PEM), que incluyen cerca de 10.000 pacientes expuestos, son en ocasiones incapaces de resolver estas asociaciones.

En este artículo vamos a realizar una revisión de las notificaciones espontáneas de este tipo de reacciones adversas con quinolonas recibidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia y recogidas en su base de datos (FEDRA). Todas las fluorquinolonas están comercializadas con posterioridad a la puesta en marcha del Sistema Español de Farmacovigilancia; sin embargo, el Programa se ha ido implantando en las distintas Comunidades de forma progresiva y el número de habitantes y de profesionales sanitarios incorporados al mismo ha ido incrementándose a lo largo de este tiempo. Por este motivo el número de notificaciones globales de cada fármaco se muestra con relación al total de notificaciones recogidas en FEDRA, en forma de porcentaje.

Aunque el número de notificaciones depende del número de pacientes expuestos, y la tasa de notificación del período en el que estudiamos un fármaco, la distribución de los órganos afectados debería ser la misma con el mismo fármaco a lo largo del tiempo. Una forma de analizar una sospecha de reacción adversa con un fármaco es establecer la razón entre la tasa de notificación de esa reacción adversa respecto a un fármaco de referencia y la tasa de notificación del resto de las reacciones adversas entre ambos fármacos (Odds ratio de notificación). Este tipo de análisis tiene tres sesgos fundamentales: que ambos fármacos, el test y el de referencia, no se utilicen en las mismas indicaciones; que los períodos de estudio de ambos fármacos no sean equiparables y por último que se hayan publicado casos o estudios que asocien uno de los fármacos a la reacción adversa (sesgo de publicación).

En FEDRA en noviembre de 1997 estaban recogidas 1196 notificaciones espontáneas de reacciones adversas en las que se sospechaba que una quinolona era uno de los

Figura 1.- Notificaciones espontáneas de cada quinolona y del total de quinolonas, con respecto al total de notificaciones recogidas en FEDRA. Año de comercialización (Total de notificaciones hasta 1997)



fármacos responsables. En la figura 1 se describe la relación, expresada en porcentaje, entre las notificaciones de quinolonas y el total de notificaciones recogidas en FEDRA hasta 1996. También se muestra la evolución, a lo largo del tiempo, del porcentaje de notificaciones de cada fármaco. A partir de 1989 el mayor número de notificaciones corresponde a ciprofloxacino, que desde entonces representa cerca del 50% de las notificaciones de quinolonas. Como es bien conocido, no puede interpretarse como una mayor tasa de notificación de reacciones adversas con este fármaco, ya que para llegar a esa conclusión necesitaríamos conocer el número de pacientes tratados, o al menos el número de dosis diarias definidas vendidas en ese intervalo de tiempo.

De todas las notificaciones recibidas con ciprofloxacino, el órgano más frecuentemente afectado es piel (29%) seguido del aparato digestivo (22%) y sistema nervioso (12%). Del total de notificaciones con pefloxacino el musculoesquelético (34%) y digestivo (31%) y con ofloxacino la localización más frecuente en las notificaciones es la psiquiátrica (28%) (Tabla 1).

Fototoxicidad:

La reacción de fototoxicidad con quinolonas era predecible, ya que se había descrito con el ácido nalidíxico. Es un fenómeno relacionado con la dosis, disminuye en un mes y se reduce o previene evitando los rayos UVA. El potencial de fototoxicidad de ciprofloxacino, ofloxacino y levofloxacino parece similar e inferior al de lomefloxacino,

enoxacino y ácido nalidíxico (Wagai N, 1992). En un análisis de las notificaciones espontáneas de fototoxicidad recibidas por la FDA, la tasa era de 70 por 100.000 prescripciones con lomefloxacino, frente a 0,1 por 100.000 con ciprofloxacino y 0,4 por 100.000 con ofloxacino (Echols RM, 1994). En Francia y en Japón también han detectado una alta incidencia de fototoxicidad con sparfloxacino, requiriendo hospitalización el 10 al 15% de los casos (Ball P, 1995). En ambas situaciones se enviaron cartas a los médicos prescriptores informándoles de las posibles reacciones de fototoxicidad con los dos fármacos. El análisis de las notificaciones espontáneas recogidas por la UK Medicines Control Agency desde su comercialización hasta el 30 de enero de 1995 muestra una tasa de notificación de fototoxicidad, con ciprofloxacino 15, ofloxacino 9 y con norfloxacino 2 por millón de prescripciones (Ball P, 1995).

En FEDRA la tasa de notificación de fototoxicidad, respecto del resto de las reacciones adversas, es mayor con enoxacino. Enoxacino sería comparable a pefloxacino, norfloxacino y ácido nalidíxico por el tipo de indicación y, por año de comercialización, a ciprofloxacino y ofloxacino. La odds ratio de notificación de fototoxicidad de enoxacino frente a ciprofloxacino es de 22,69 (IC95% 8,3 a 62,1); lo que significa que se notifica al menos 8 veces más fototoxicidad con enoxacino que con ciprofloxacino (Tabla 2). Una posible explicación de esta diferente tasa de notificación podría derivar de un mayor uso de ciprofloxacino en pacientes hospitalizados o encamados, lo que supondría una menor exposición a rayos UVA. La odds ratio de

Tabla 1.- Número de notificaciones en las que aparece implicado cada órgano (Porcentaje respecto al total de notificaciones con cada fármaco).

ORGANO	NALIDIXICO 15 N (%)	PIPEMIDICO 171 N (%)	NORFLOXACINO 205 N (%)	CIPROFLOXACINO 527 N (%)	ENOXACINO 47 N (%)	OFLOXACINO 171 N (%)	PEFLOXACINO 35 N (%)
PIEL	2 (13.3)	67 (39.2)	64 (32.1)	155 (29.4)	22 (46.8)	28 (16.4)	4 (11.4)
GASTROINTESTINAL	6 (40.0)	50 (29.2)	49 (23.9)	114 (21.6)	7 (14.9)	32 (18.7)	11 (31.4)
SNC Y SNA	2 (13.3)	26 (15.2)	32 (15.6)	63 (12.0)	11 (23.4)	24 (14.0)	3 (8.6)
TRASTORNOS GENERALES	2 (13.3)	6 (3.5)	14 (6.8)	31 (5.9)	1 (2.1)	7 (4.1)	2 (5.7)
PSIQUIATRICO	0	5 (2.9)	8 (3.9)	40 (7.6)	4 (8.5)	48 (28.1)	3 (8.6)
MUSCULOESQUELETICO	0	3 (1.8)	7 (3.4)	54 (10.2)	0	10 (5.8)	12 (34.3)
SENTIDOS ESPECIALES	3 (20.0)	2 (1.2)	3 (1.5)	4 (0.8)	0	4 (2.3)	0
HIGADO	0	0	6 (2.9)	13 (2.5)	1 (2.1)	2 (2.3)	0
ENDOCRINO-METABOLICO	0	2 (1.2)	2 (1.0)	3 (0.6)	0	0	0
CARDIOCIRCULATORIO	0	3 (1.8)	6 (2.9)	12 (2.3)	0	7 (4.1)	0
RESPIRATORIO	0	3 (1.8)	6 (2.9)	6 (1.1)	1 (2.1)	5 (3.0)	0
HEMATOLOGICO	1 (6.7)	4 (2.3)	9 (4.4)	16 (3.0)	0	5 (3.0)	0
URINARIO	0	0	2 (1.0)	11 (2.1)	0	1 (0.6)	0
REPRODUCTOR (M - F)	0	0	1 (0.5)	3 (0.6)	0	0	0
TRASTORNOS FETALES - NEONATALES	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)	0	0	0
MECANISMOS DE RESISTENCIA	0	1 (0.6)	2 (1.0)	0	0	0	0

SNC y SNA: Sistema Nervioso Central, Periférico y Autónomo.

Tabla 2.- Número de notificaciones en las que aparece cada reacción adversa (Porcentaje respecto al total de notificaciones de cada fármaco).

REACCION ADVERSA IC95 % Binomial Exacto	PIPEMIDICO 171	NORFLOXACINO 205	CIPROFLOXACINO 527	ENOXACINO 47	OFLOXACINO 171	PEFLOXACINO 35
FOTOSENSIBILIDAD	7 (4.09) 1.66 + 8.25	5 (2.44) 0.80 + 5.60	7 (1.33) 0.54 + 2.72	11 (23.4) 12.30 + 38.03	---	3 (8.57) 1.80 + 23.06
ARTROPATIAS	1 (0.58) 0.00 + 3.22	2 (0.98) 0.12 + 3.48	23 (4.36)* 2.79 + 6.48	---	6 (3.51) 1.30 + 7.48	4 (11.42) ** 3.20 + 26.73
ALT. TENDON	1 (0.58)	2 (0.98) 0.12 + 3.48	24 (4.55) 2.94 + 6.70	---	2 (1.17) 0.14 + 4.16	8 (22.86) 10.42 + 40.14
ALUCINACIONES	---	1	8	---	7	1
DELIRIO	---	1	2	1	---	---
PSICOSIS / ESQUIZOFRENIA	1	---	1	---	2	1
AGITACION	---	3	13	---	11	---
DESPERSONALIZACION	---	---	1	---	---	---
TOTAL	1 (0.58) 0.00 + 3.22	5 (2.44) 0.80 + 5.60	19 (3.61) # 2.18 + 5.57	1 (2.13) 0.05 + 11.29	18 (10.53) # 6.36 + 16.13	2 (5.71) 0.70 + 19.16
HEPATITIS	---	3	5	1	---	---
HEPATITIS COLESTASICA	---	---	2	---	1	---
LESION HEPATOCELULAR	---	---	1	---	---	---
TOTAL	---	3 (1.46) 0.30 + 4.22	8 (1.52) 0.66 + 2.97	1 (2.13) 0.05 + 11.29	1 (0.58) 0.00 + 3.22	---
CONVULSIONES	1 (0.58) 0.00 + 3.22	2 (0.97) 0.12 + 3.48	6 (1.14) 0.42 + 2.46	---	1 (0.58) 0.00 + 3.22	---

* Artritis 2 (0.38)

** Artritis 4 (2.86)

Más de 1 síntoma en alguna notificación

notificación de fototoxicidad entre enoxacino y pefloxacino no alcanza diferencias estadísticamente significativas. En este caso la baja precisión en la estimación de la tasa de notificación de ambas quinolonas, probablemente debido al todavía corto período de comercialización y por lo tanto el bajo número de notificaciones no permite llegar a ninguna conclusión.

Artropatía:

Los primeros casos de artropatía por quinolonas se describieron al inicio de la década de los 60 (McDonald DF, 1964). Están descritos casos con quinolonas no fluoradas y con fluorquinolonas, afecta con mayor frecuencia a los menores de 30 años, aparece al inicio del tratamiento, habitualmente los primeros días, la afectación suele ser mono u oligoarticular y con menor frecuencia poliarticular. El cuadro remite en días a semanas después de retirar el fármaco y sólo en unos pocos casos se ha descrito una evolución hacia una artropatía crónica.

El cuadro es reproducible en individuos jóvenes de varias especies animales y aunque se necesitan estudios que correlacionen los efectos adversos observados en las distintas especies animales con los efectos adversos observados en humanos, las quinolonas no son fármacos de primera línea en pacientes por debajo de los 18 años. La experiencia de uso de quinolonas en niños se reduce a infecciones por pseudomona aeruginosa en fibrosis quística, a meningitis aguda y fiebre tifoidea multiresistente.

El análisis de las notificaciones recogidas por la UK Medicines Control Agency desde su comercialización hasta

el 30 de enero de 1995 muestra una tasa de notificación de artralgia, con ciprofloxacino de 16, con ofloxacino de 15 y con norfloxacino algo mayor de 1 por millón de prescripciones (Ball P, 1995).

En FEDRA existen 36 notificaciones espontáneas de artralgias o artritis o artropatía, en las que una quinolona es el fármaco sospechoso. La estimación de la tasa de notificación de estas reacciones con pefloxacino es poco precisa, lo que no permite concluir que la tasa de artropatía con pefloxacino sea superior a la tasa de notificación de artropatía con el resto de quinolonas (Tabla 2).

Tendinitis:

Los primeros casos de tendinitis aparecieron en la literatura a inicios de los años 80, se han descrito con norfloxacino, ciprofloxacino, pefloxacino y enoxacino. Se le considera un efecto adverso de grupo poco frecuente. En un seguimiento de 100 casos de tendinitis, 31 presentaron ruptura del tendón; el tendón de Aquiles fue el más frecuentemente afectado, y hasta en un 50% de los casos las alteraciones eran bilaterales. La reacción adversa se comunica en las dos primeras semanas de tratamiento y cede espontáneamente al retirar la medicación, aunque hasta en un 11% de los pacientes persistía dos meses después (Roger RJ, 1994). Un número importante de los pacientes con tendinitis asociada a quinolonas estaba en tratamiento con corticoides, por lo que se ha sugerido que éstos pueden ser un factor de riesgo (Roger RJ, 1994; Szrafman A, 1995; Pierffite C, 1995). La resonancia magnética nuclear puede resultar de utilidad en la detección precoz de cambios en el tendón y en el seguimiento de la evolución del cuadro (Pierffite C, 1995).

En FEDRA la tasa de notificación de tendinitis es superior con pefloxacino que con ninguna otra quinolona (**Tabla 2**). La quinolona con la que estaría más indicada la comparación sería enoxacino, comercializado el año previo a pefloxacino, siendo las indicaciones de ambos fármacos similares; La OR de notificación de tendinitis con pefloxacino respecto a ofloxacino es de 25,04 (IC95% 5,05 a 124,24). En este caso la interpretación de este resultado debe tener en cuenta el posible sesgo que significa que en varias ocasiones se ha asociado al pefloxacino con un mayor riesgo de tendinitis (**Ribard P, 1992; Lee WT, 1992**).

Hepatitis:

Se han notificado casos de hepatitis colestásica, hepatitis y fallo hepático en pacientes tratados con ácido nalidíxico, norfloxacino, ofloxacino, levofloxacino y ciprofloxacino (**Sawada M, 1995; Blomer P, 1986; López-Navidad, 1990; Blum A, 1991; Villeneuve JP, 1995**). Se estima que la incidencia de trastorno hepático con ciprofloxacino oral es de 0,81 por 100.000 pacientes tratados (**Jick SS, 1993**).

En FEDRA se han recibido 16 notificaciones espontáneas con alteraciones hepáticas asociadas a ciprofloxacino, de ellas cinco hepatitis, dos hepatitis colestásicas y una lesión hepatocelular; con enoxacino una hepatitis, con ofloxacino existen dos notificaciones con alteraciones hepáticas, una de ellas una hepatitis colestásica y con norfloxacino 6 notificaciones presentan alteraciones hepáticas, en 3 la reacción adversa es una hepatitis (**Tabla 2**).

Cuadros Psiquiátricos:

La incidencia estimada de alucinaciones y cuadros psicóticos con ciprofloxacino oral es de 0,02-0,05% (**Ball P, 1995**). Hay datos que sugieren que la incidencia de estas reacciones es mayor con ofloxacino (**Jungst G, 1988**). El análisis de las notificaciones recogidas por la UK Medicines Control Agency desde su comercialización hasta el 30 de enero de 1995 muestra una tasa de notificación de alucinaciones por millón de prescripciones con ciprofloxacino de 8, con ofloxacino de 30 y con norfloxacino de 3 (**Ball P, 1995**).

La frecuencia de notificación de alucinaciones, delirio, psicosis/reacción esquizofrénica, agitación y despersonalización con cada quinolona está recogida en la tabla 2. Ofloxacino presenta una incidencia de notificación de estos cuadros mayor que ciprofloxacino y norfloxacino. La OR de notificación con ofloxacino respecto a ciprofloxacino es de 3,15 (CI95% 1,61 a 6,14) y frente a norfloxacino de 4,70 (IC95% 1,71 a 12,96). Ambos fármacos llevan en el mercado 5 años más que ofloxacino y existen datos en la literatura que apoyan un mayor riesgo de este tipo de reacciones con ofloxacino, lo que puede estar influyendo en la distinta tasa de notificación.

Convulsiones:

Se ha descrito convulsiones con quinolonas asociadas a sobredosis aunque hay casos descritos en la literatura con dosis terapéuticas (**Schacht P, 1988; Carbon C, 1994**).

También se han descrito convulsiones en pacientes tratados concomitantemente con teofilina y una fluorquinolona, asociadas a un incremento de las concentraciones plasmáticas de teofilina. La interacción se produce a nivel metabólico y el grado varía de unas a otras fluorquinolonas. Enoxacino produce incrementos de las concentraciones de teofilina del 100%, mientras que los incrementos observados con ciprofloxacino y pefloxacino son de algo más del 20% (**Wijnands WJA, 1986**). La monitorización terapéutica de teofilina junto al adecuado ajuste de la dosis puede ayudar a prevenir esta situación.

El origen de las convulsiones descritas en pacientes en tratamiento con norfloxacino o enoxacino y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo se cree debido a una inhibición sinérgica de la unión del GABA al receptor (**Davey PG, 1988; Morikawa K, 1987; Christ W, 1990**).

En FEDRA se han recogido 10 convulsiones asociadas a quinolonas, no habiendo diferencias en la tasa de notificación de convulsiones entre los distintos fármacos.

En este artículo hemos revisado las notificaciones en las que se sospecha que la reacción adversa ha sido producida por el fármaco. En otras 19 notificaciones, incluidas en las 1196 con quinolonas, la reacción se sospechó que podía ser el resultado de una interacción. En ninguna de ellas la reacción era un cuadro de convulsiones.

Conclusión

Las reacciones de fotosensibilidad, artropatía, tendinitis, psicosis, hepatitis y convulsiones han sido notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia asociadas a la mayoría de las quinolonas comercializadas en el momento actual, aunque la tasa de notificación varía de uno a otro fármaco. El sistema no permite concluir que ello sea debido a una frecuencia de aparición diferente de las reacciones adversas, ni es ese su objetivo. Sin embargo, ante la próxima irrupción en el mercado de varios fármacos de este grupo recordamos a todos los profesionales sanitarios la necesidad de notificar este tipo de sospechas de reacciones adversas graves (que amenazan directamente la vida del paciente) o poco conocidas con cualquier fármaco y todas las sospechas con los fármacos recién comercializados.

Este tipo de datos ha sido de especial utilidad para ampliar el conocimiento sobre la seguridad de las quinolonas, incluso ha servido de apoyo de decisiones reguladoras con importantes repercusiones sanitarias.

BIBLIOGRAFIA

- Bendele AM, Hulman JF, Harvey AK et al. Passive role of articular chondrocytes in quinolone-induced arthropathy in guinea pigs. *Toxicol Pathol* 1990;18:304-312.
- Ball P and Tillotson G. Tolerability of fluoroquinolone antibiotics. Past, present and future. *Drug Safety* 1995;13(6):343-358.
- Blomer R, Bruch K, Krauss H et al. Safety of ofloxacin: adverse drug reactions reported during Phase-II studies in Europe and Japan. *Infection* 1986;14 (Suppl 4):S332-334.
- Blum MD, Graham DJ, McCloskey CA. Temafloxacin syndrome: review of 95 cases. *Clin Infect Dis* 1994;18:946-950.

- Blum A. Ofloxacin-induced acute severe hepatitis (letter). *South Med J* 1991;84:1158.
- Carbon C, Rubinstein e. Sparfloxacin monograph. Chester Adis International Ltd, 1994.
- Christ W. Central nervous system toxicity of quinolones: human and animal findings. *J Antimicrob Chemother* 1990;26 (Suppl B):219-225.
- Davey PG. Overview of drug interactions with the quinolones. *J Antimicrob Chemother* 1988;22 (Suppl C):97-107.
- Echols RM, Oliver MK. Ciprofloxacin safety relative to ofloxacin and lomefloxacin. In: Eirahorn J, Nord CE, Norrby SR, editors. Recent advances in chemotherapy. Proceedings of the 18th International Congress of Chemotherapy: American Society for Microbiology; 1993 Jun 27 Jul 2: Washington (DC): American Society for Microbiology, 1994:349-350.
- Ernst ME, Ernst EJ and Klepser ME. Levofloxacin and trovafloxacin: The next generation of fluoroquinolones?. *Am J Health-Syst Pharm* 1997;54:2569-2584.
- Jick SS, Jick H, Dean AD. A follow-up safety study of ciprofloxacin users. *Pharmacother* 1993;13:461-464.
- Jungst G, Mohr R. Overview of post-marketing experience with ofloxacin in Germany. *J Antimicrob Chemother* 1988;22 (Suppl C):167-175.
- Lee Wt, Collins JF. Ciprofloxacin associated bilateral achilles tendon rupture. *Aust NZ J Med* 1992;22:500.
- López-Navidad A, Domingo P, Cadafalch J et al. Norfloxacin-induced hepatotoxicity. *H Hepatol* 1990;11:227-228.
- MacDonald DF, Short HB. Usefulness of nalidixic acid in treatment of urinary infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1964;4:628-631.
- Martindale. The Extra Pharmacopoeia. The Pharmaceutical Press. 30ª Edic. 1.993.
- Morikawa K, Nagata O, Kubo S et al. Unusual CNS toxic action of new quinolones (abstract 255). In: Program and abstracts of the 27th interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. American Society for microbiology; 1987; Washington (DC), 141.
- Pierfitte C, Gillet P, Royer RJ. More on fluoroquinolone antibiotics and tendon rupture (letter). *N Engl J Med* 1995;332:193.
- Ribard P, Audisio F, Kahn MF et al. Seven Achilles tendinitis including 3 complicated by rupture during fluoroquinolone therapy. *J Rheumatol* 1992;19:1479-1481.
- Royer SJ, Pierfitte C, Netter P. Features of tendon disorders with fluoroquinolones. *Therapie* 1994;49:75-76.
- Sawada M, Saishu Y, Hayashi S et al. Post-marketing surveillance of levofloxacin in Japan (abstract 2256). 19th International Congress of Chemotherapy. *Can J Infect Dis* 1995;6 (Suppl C):385C.
- Schacht P, Arcieri G, Branelte J et al. Worldwide clinical data on efficacy and safety of ciprofloxacin. *Infection* 1988;16 (Suppl 1):29-43.
- Szrafman A, Chen M, Blum MD. More on fluoroquinolone antibiotics and tendon rupture (letter). *N Engl J Med* 1995;332:193.
- Villeneuve JP, Davies C, Cole J. Suspected ciprofloxacin-induced hepatotoxicity. *Ann Pharmacother* 1995;29:257-259.
- Wagai N, Yoshida M, Takayama S. Phototoxic potential of the new quinolone antibacterial agent levofloxacin in mice. *Arzneimittelforschung* 1992;42:404-405.
- Wijnands WJA, Vree TB, van Herwaarden CLA. The influence of quinolone derivatives on theophylline clearance. *Br J Clin Pharmacol* 1986;22:677-683.

2.- RESULTADOS DEL PROGRAMA DE NOTIFICACION ESPONTANEA DURANTE 1997 EN LA COMUNIDAD AUTONOMA DE MADRID.

Las Tarjetas Amarillas

Desde el 1 de Diciembre de 1996 hasta el 30 de Noviembre de 1997 se han recibido 351 tarjetas amarillas, anulándose por duplicidad o por información insuficiente 13. Se han introducido en FEDRA, en ese mismo período, 363 notificaciones en las que se comunican 713 sospechas de reacciones adversas a medicamentos, atribuidas a 495 fármacos y 12 productos sanitarios.

Los Notificadores

Los notificadores nuevos que han colaborado con el Programa son 151, habiendo repetido 86. El número acumulado de notificadores, desde el inicio del programa es de 806.

Los médicos de atención primaria comunican el 54% de todas las sospechas de reacciones adversas. Los médicos especialistas comunican el 28% de todas las sospechas, el 83% de ellas desde el medio intrahospitalario. Los farmacéuticos son reponsables del 18% de todas las notificaciones, el 83% de ellas se realizan en el medio extrahospitalario. El origen del 74% de las notificaciones es el medio extrahospitalario.

La tasa de notificación en la Comunidad se encuentra en el 7'1 por 100.000 habitantes y año. La media de la tasa anual en los cinco años de funcionamiento del Programa es de 7'3 por 100.000 habitantes (rango 7'1-8'3). Por áreas sanitarias la tasa de notificación oscila entre 2'6-25'3 por 100.000 habitantes y año.

Los Pacientes

Las reacciones adversas se han sospechado en pacientes de cualquier edad, aunque el 47% tiene más de 49 años. El 58% de las notificaciones corresponden a pacientes de sexo femenino, y este predominio se mantiene en todos los intervalos de edad, excepto en los niños con menos de 10 años, donde predominan los varones.

Las Reacciones Adversas Notificadas

Gravedad

De las 363 notificaciones el 45% fueron leves, el 44% moderadas, un 11% fueron consideradas graves y en 0'8% el desenlace fue mortal. El porcentaje de notificaciones leves comunicadas en el intervalo de edad 10-24 años es del 28%.

Conocimiento Previo: Relación de Causalidad.

El 67% de las sospechas de reacciones adversas constaban en la literatura de referencia, en un 14% sólo había referencias ocasionales y en un 19% de las notificaciones no encontramos referencias de las mismas en los medios habituales: Ficha técnica del medicamento y libros de consulta especializados.

La relación de causalidad del total de notificaciones se consideró «probable» o «definida» en el 67% de las notificaciones. De las notificaciones no conocidas la relación de causalidad se consideró «probable» o «definida» en el 59%.

Tabla 1.- Síntomas y signos más frecuentemente notificados, agrupados por órganos.

ORGANO	FRECUENCIA	ORGANO	FRECUENCIA	ORGANO	FRECUENCIA
ENDOCRINOMETABOLICO	15 / 14	LOCALES	16 / 16	CARDIOVASCULAR	20 / 19
Ginecomastia	2	Zona de Aplicacion, Reacción	3	Rubefacción	4
Hiponatremia	2	Zona de Inyeccion, Inflamción	3	Palpitaciones	4
Fosfatasa Alcalina, Aum.	2	Celulitis	3	Taquicardia	4
Deshidratación	1	Zona de aplicacion, Edema	2	Hipertensión	2
Diabetes Mellitus	1	Zona de inyeccion, dolor	2	Bloqueo A-V	2
LDH, Aum.	1	Zona de inyeccion, reacción	2	Paro Cardíaco	1
Hipertiroidismo	1	Otitis Externa	1	Fibrilación Auricular	1
GENITOURINARIO	14 / 11	MUSCULOESQUELETICO	19 / 13	INFANCIA / NEONATOS	6 / 3
Insuf. Renal Aguda	3	Dolor Espalda	6	Pie Zambo	1
Retención Urinaria	2	Mialgia	6	Oído, Malformación	1
Poliuria	1	Debilidad Muscular	3	Hipopinesia Neonatal	1
Amenorrea	1	Artralgia	2	Hipotonía Neonatal	1
Galactorrea	1	Miopatía	1	Malformación Facial	1
Orquiepididimitis	1	Tendinitis	1	Malformación Craneal	1
PIEL	98 / 80	RESPIRATORIO	39 / 33	HEPATICO	37 / 26
Erupción Cutánea	29	Disnea	14	Hepatitis	8
Prurito	20	Tos	7	GPT, Aum.	7
Urticaria	18	Edema Laringe	3	Ictericia	5
Angioedema	9	Broncoespasmo	2	GOT, Aum.	5
Eritema Multiforme	2	Faringitis	2	Hepatitis Colestásica	4
Síndrome Steven Johnson	2	Edema Pulmón	2	Bb, Aum.	2
Erupción Ampollosa	2	Apnea	1	Necrosis Hepática	1
Eritema Indurado	2	Fibrosis Pulmonar	1	Hígado, Función Alt.	1
SNC, AUTONOMO Y PSIQUIATRICO	170 / 118	SENTIDOS ESPECIALES	24 / 22	GASTROINTESTINAL	117 / 82
Mareo	25	Visión Anormal	7	Abdomen, dolor /Dispepsia	26
Cefalea	23	Conjuntivitis	4	Vómitos	19
Convulsiones	13	Diplopia	3	Náuseas	15
Confusión	7	Gusto, Alt.	2	Diarrea	14
Tembler	7	Retina, Trast.	2	Pancreatitis	5
Ataxia	6	Neuritis Optica	1	Estomatitis Ulcerosa	5
Parestesia	6	Acomodación Anormal	1	Disfagia	4
Nerviosismo	6	Catarata	1	Flatulencia	4
Insomnio	5	Audición, Dism.	1	Hemorragia Gastrointestinal	4
Psicosis	5	Hemorragia Conjuntival	1	Diarrea Sanguinolenta	3
Somnolencia	5	Hipoguesia	1	Úlcera Péptica	3
Extrapiramidal, Alt.	3	HEMATOLOGICO	37 / 34	Estreñimiento	2
Hipertonía	3	Agranulocitosis	8	GENERAL	95 / 90
Fasciculaciones	3	Trombocitopenia	6	Fiebre	26
Vértigo	3	Leucopenia	4	Edema Facial	13
Ansiedad	3	Púrpura	3	Astenia	8
Alucinaciones	3	Eosinofilia	2	Malestar General	7
Distonia	2	Granulocitopenia	2	Sudoración, Aum.	7
Coma	2	Anemia Hemolítica (CD +)	1	Síncope	5
Delirio	2	Anemia Megaloblástica	1	Edema EEII	4
Disfonía	2	Pancitopenia	1	Edema Bucal	4
Parálisis	2	MECANISMOS RESISTENCIA	6 / 6	Edema Periférico	2
Habla, Alt.	2	Candidiasis	3	Reacción Anafilactoide	2
Agitación	2	Infección Respiratoria alta	1	Dolor Torácico	2
Anorexia	2	Herpes Simple	1	Shock Anafiláctico	1
Meningitis	1	Absceso	1	Muerte Súbita	1
Psicosis Maníaco-depresiva	1	TOTAL	713 / 567		
Síndrome Neuroléptico Maligno	1				

Frecuencia: En una notificación puede haber signos o síntomas diferentes con afectación del mismo órgano. N° de síntomas, signos / N° de Tarjetas Amarillas.

Órganos y Sistemas

En la tabla 1 están representados los órganos, síntomas y signos más frecuentemente notificados. En 39 notificaciones se consideró el acontecimiento grave: reacción adversa que amenaza directamente la vida del paciente, y en otras 3 el desenlace fue mortal.

Los trastornos hematológicos, aunque se comunican sólo en un 9% de las notificaciones, el 35% de ellos se consideraron graves y uno fue mortal. También se consideraron graves el 30% de las notificaciones con manifestaciones respiratorias y el 14% con manifestaciones endocrino-metabólicas. En la tabla 2 están recogidas las reacciones adversas graves y los fármacos asociados, cuando la sospecha de esta asociación no se ha basado en el

conocimiento de una relación causal recogida en la literatura de referencia.

Los fármacos asociados a las sospechas de reacciones adversas.

Los fármacos más frecuentemente implicados en las notificaciones son los que pertenecen a los grupos de: antiinfeccioso, sistema nervioso (incluidos analgésicos), sistema cardiovascular, digestivo, metabólico y los antiinflamatorios no esteroideos. El grupo implicado con mayor frecuencia en las notificaciones graves es también el de los fármacos antiinfecciosos, en 11 de las 39 notificaciones; seguido del grupo de fármacos para el sistema nervioso (incluidos analgésicos).

Tabla 2.- Relación de las reacciones adversas graves o mortales desconocidas o conocidas a partir de casos publicados en la literatura

REACCION	FARMACO	SEXO	EDAD	REACCION	FARMACO	SEXO	EDAD
PURPURA TROMBOCITOPENICA				ENCEFALOPATIA FASCICULACIONES	Cetacidima	M	74
Epistaxis	Acetilcisteína	F	27	DISNEA	Loratidina + Pseudoefedrina	F	78
Gingivorragia	Sulfametizol + Fenazopiridina Paracetamol			EDEMA DE PULMON			
PANCITOPENIA				Disnea	Norfloxacino	F	82
Púrpura	Amoxicilina + Acetilcisteína Ibuprofeno	F	2	Edema MMII			
TROMBOPENIA				Diarrea			
Hemorragia cerebral	H. Influenzae Tipo B	M	4	FIBROSIS PULMONAR			
Convulsiones				Disnea	Flecainida	F	79
Fiebre				PANCREATITIS	Mesalazina	F	26
Cefalea				ASISTOLIA			
Vómitos				Bloqueo AV	Fenitoína *	M	55
SINDROME SEROTONINERGICO				MALFORMACION CRANEAL	Ibuprofeno ** Sumatriptan	F	66
Miclonias	Fluoxetina	F	79	MUERTE SUBITA	Ibuprofeno	M	2
Hiperreflexia	Haloperidol			EDEMA DE LARIGE	Butilescopolamina	F	59
Taquipnea				URTICARIA, HIPOTENSION	Norfloxacino	F	68
Taquicardia							
Sudoración							
Tembler							
APNEA, COMA, CONVULSIONES	Codeína + Efedrina	M	1				

M: Masculino

F: Femenino

* No infusión Iv en bolo

** Administrados a la madre

Los fármacos unidos por el signo + están en combinación a dosis fijas. Sólo están incluidos los fármacos sospechosos. Sospechas de asociación entre fármacos y acontecimientos adversos. El Sistema no permite conocer si la asociación es causal o no.

Comité Editorial:

Dr. Francisco Abad Santos, Dr. Antonio J. Carcas Sansuán, Dra. Carmen Esteban Calvo, Dr. Jesús Frías Iniesta, Dr. Ignacio Galicia de Pedro, Dra. Angeles Gálvez Múgica, Dr. Antonio García García, Dr. Pedro Guerra López, Dra. Carmen Ibáñez Ruiz, Dra. Belén Ruiz Antorán, Dr. Pedro Sánchez García, Dr. Arturo Soto Matos-Pita, Dr. Pedro Zapater Hernández. Secretaria de Redacción: Dña. Amelia Baeza Picazo.

Comité Técnico del Centro de Farmacovigilancia de Madrid:

A. J. Carcas Sansuán (Farmacólogo Clínico. Hospital La Paz).	C. Martínez Garrido (Jefa de Sección. Servicio de Farmacia. Hospital Ramón y Cajal).
E. Cruz Martos (Farmacéutica de Area. Comunidad de Madrid).	A. Gil Aguado (Jefe de Sección. Servicio de Medicina Interna. Hospital La Paz).
C. Esteban Calvo (Farmacóloga Clínica. Centro de Farmacovigilancia).	I. Lobato Casado (Jefe del Servicio de Ordenación Farmacéutica. Comunidad de Madrid).
J. Frías Iniesta (Director del Centro de Farmacovigilancia).	E. Vargas Castrillón (Farmacólogo Clínico. Hospital Clínico San Carlos).
I. Galende Domínguez (Farmacóloga Clínica. Servicio de Ordenación Farmacéutica. Comunidad de Madrid).	

Comunidad de Madrid



CONSEJERÍA DE SANIDAD Y SERVICIOS SOCIALES



Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA
Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos