

2.- QUINOLONAS Y TRASTORNOS MUSCULOESQUELETICOS: REVISION

Las quinolonas son antiinfecciosos de amplio espectro que presentan una gran actividad frente a enterobacterias, otras bacterias gram-negativas y estafilococos, con la ventaja de que se pueden administrar por vía oral.

Durante el tratamiento con quinolonas pueden aparecer reacciones adversas en un 11 a 16'5% de los casos y hasta en un 3'5 a 4% de los pacientes tratados tuvo que suspenderse la medicación.

Los órganos afectados con más frecuencia son el aparato digestivo, la piel y el sistema nervioso central. Las reacciones de hipersensibilidad cutánea son raras pero debe suspenderse el tratamiento si aparecen. También debe plantearse su uso en pacientes con antecedentes de epilepsia. (PDR 1.993, Simon y col. 1.990).

Utilizando modelos animales en período de crecimiento todas las quinolonas estudiadas producen lesiones de las articulaciones diartrodiales mayores, existiendo una gran variabilidad según la especie animal o el fármaco. La histopatología se caracteriza por lesiones destructivas del cartílago con hipertrofia o necrosis de condrocitos, generalmente sin alteración de la membrana sinovial y algunas veces con desorganización de la placa epifisaria. La evolución suele ser favorable con recuperación funcional «ad integrum» después de 2-4 semanas de suspender el tratamiento. El mecanismo patogénico es desconocido. (Javier y col., 1.992).

En base a estos datos, las fluoroquinolonas están contraindicadas en niños, mujeres embarazadas y durante el período de lactancia. Por lo tanto, en niños sólo han sido utilizadas en aquellos casos en los que la relación beneficio/riesgo era favorable: infecciones severas en pacientes con fibrosis quística o leucemias agudas (Maggiolo y col., 1.990).

La primera descripción de una artralgia como posible efecto de las quinolonas se produjo en 1.972 con ácido nalidíxico.

En algunos estudios las artropatías por pefloxacinó en niños con fibrosis quística han aparecido hasta en el 14% de los casos, con una mayor incidencia durante el desarrollo puberal. Suele aparecer en los primeros 15 días de tratamiento (aunque puede variar entre 4 días y 4 meses), afecta una media de 4-5 articulaciones por paciente y se localiza principalmente en rodillas, aunque también en codos, tobillos y manos, es bilateral y simétrica. Clínicamente, el paciente presenta artralgias moderadas, a veces con impotencia funcional severa, con derrame aséptico de características mecánicas y sin alteraciones radiológicas. La evolución es favorable, desapareciendo como máximo en 3 meses después de la retirada del tratamiento; en raras ocasiones obliga a una suspensión prematura del fármaco (Pertuiset y col., 1.989).

Existen 2 casos comunicados de evolución crónica. Uno

de ellos presentaba artropatía destructiva poliarticular con alteraciones radiológicas sugestivas de necrosis epifisarias y lesiones del cartílago articular, que no revirtieron y necesitaron sustitución protésica (Chevalier y col., 1992). El otro paciente presentó una fijación de ambas rodillas que se recuperó con infiltración de corticoides.

Se han comunicado casos similares con ciprofloxacino, norfloxacino y raramente con ofloxacino. Además, ofloxacino ha sido bien tolerado por pacientes que previamente habían presentado artropatía por pefloxacinó (Pertuiset y col. 1.989).

Las manifestaciones musculoesqueléticas en adultos son principalmente tendinitis, artralgias y mialgias. La incidencia de artralgias es mayor en los pacientes que reciben tratamientos de más de 3 meses de duración (osteomielitis).

Todas las quinolonas pueden producir dolores musculares de predominio matinal de los cuatro miembros, principalmente de los inferiores, asociado o no a artralgias, esencialmente de las rodillas, sin signos clínicos objetivos ni alteraciones radiológicas, que raramente requieren la suspensión del tratamiento.

Tabla 2. Sospechas de reacciones adversas musculoesqueléticas por quinolonas comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia.

	CIPROFLOXACINO	OFLOXACINO
Artralgia	8	2
Artritis	1	1
Mialgia	3	4
Artropatía	-	1
* Nº Notificaciones	11	6
Gravedad:		
- Leve	8	1
- Moderada	3	5

* Cada Notificación puede presentar 1 o más síntomas

Las afectaciones periarticulares parecen más frecuentes en adultos con aparición de tendinitis, sobre todo aquiliana, generalmente bilateral, que en algunos casos evoluciona a rotura y se asocia a necrosis con elementos de neovascularización sin infiltración celular. Las tendinopatías son más frecuentes en sujetos de edad avanzada, y suelen relacionarse con pefloxacinó, aunque también se han descrito

con ciprofloxacino y norfloxacino (Ribard y col., 1.992).

BIBLIOGRAFIA:

- Chevalier X., Albengres E., Voisin M.C., Tillement J.P. y Larget-Piet B. A case of destructive polyarthropathy in a 17-year-old youth following pefloxacin treatment. *Drug Safety*. 1.992; 7: 310-314.

- Javier R. M., Sibilia J., Kuntz J.L. y Asch L. Effets indésirables rhumatologiques des quinolones. *Sem. Hop.* 1.992; 68: 795-800.

- Maggiolo F., Caprioli S. y Suter F. Risk/benefit analysis of quinolone use in children: the effect on diarthrodial joints. *J. Antimicrob. Chemother.* 1.990; 26: 469-471.

- Pertuiset E., Lenoir G., Jehanne M., Douchain F., Guillot M. y Menkés C.J. Tolérance articulaire de la pefloxacin et de l'ofloxacin chez les enfants et adolescents atteints de mucoviscidose. *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic* 1.989; 56: 735-742.

- PDR. Physician Desk Reference 1.993. Medical Economics Co. Inc. Vol. 76.

- Ribard P., Audisio F., Kahn M.F. y col. Seven Achilles tendinitis including 3 complicated by rupture during fluoroquinolone therapy. *J. Rheumatol.* 1992; 19: 1.479-1.481.

- Simon J. y Guyot, A. Pefloxacin: safety in man. *J. Antimicrob. Chemother.* 1.990; 26 (supl. B): 215-218.

Las quinolonas comercializadas en España son las siguientes:

ácido pipemídico (Galusan, Nuril, Urisan y Uropipedil), **ácido nalidíxico** (Acido Nalidíxico Prodes, Notricel, Sedonotricel y Wintomyon), **ciprofloxacino** (Baycip, Belmacina, Catex, Ceprimax, Cetraxal, Ciprok, Cunesin, Estecina, Globeuce, Huberdoxina, Inkamil, Plenolyt, Quipro, Rigoran, Sepcen,

Septocipro, Tam y Velmonit), **enoxacino** (Almitil), **norfloxacino** (Amicrobin, Baccidal, Chibroxin, Esclebin, Espeden, Nalion, Norfloxacina Inkey, Noroxin, Senro, Uroctal y Vicnas) y **ofloxacino** (Tarivid y Sumox). Tomada del Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 1.992 y actualizaciones.

3.- DERIVADOS DE PROTEINAS HETEROLOGAS

En Septiembre de 1.992, la Dirección General de Farmacia se suma a las medidas tomadas en otros países europeos y procede a la suspensión temporal de la comercialización de Rumalón® (sustancias extractivas de cartílago y médula ósea), por su asociación con efectos adversos de tipo inmunogénico. Rumalón® es una especialidad para administración intramuscular, comercializada en España desde 1.962 como condroprotector.

El preparado se ha asociado con manifestaciones locales, apareciendo en el lugar de inyección eritema, prurito, dolor, inflamación, abscesos, nódulos y necrosis. También pueden aparecer síntomas y signos generalizados como hipotensión, disnea, edema, edema de Quincke, diarrea, náusea y vértigo; que en algunos casos pueden constituir un cuadro compatible con reacciones de tipo anafiláctico o anafilactoide. Los síntomas más frecuentemente descritos por órganos son a nivel de piel: exantemas, urticaria, vasculitis alérgica. En el sistema nervioso central y periférico: dolor radicular y generalizado, parestesias, parálisis, amaurosis, polineuropatías y tinitus. Entre los efectos hematológicos: leucopenia, trombocitopenia. Y entre las manifestaciones renales: insuficiencia renal, glomerulonefritis y síndrome nefrótico.

Aunque las medidas cautelares anteriormente citadas no afectan a otros preparados farmacéuticos de origen animal, en nuestro país existen otras especialidades farmacéuticas comercializadas con derivados de proteínas heterólogas

para administración por vía parenteral. Entre ellas y para procesos articulares degenerativos o inflamatorios están Arteparón® (glucosamino gluconato), Artrodif® (hidrolizado de órganos animales), Wobenzimal® (enzimas proteolíticas), y dos especialidades con el mismo principio activo, obtenido de hígado bovino: Peroxinorm® y Ontosein®, que contienen orgoteína, también conocida por superóxido dismutasa u ormotefina, utilizada también para disminuir los efectos adversos de la radioterapia.

Además existe una especialidad derivada de proteínas vegetales, Fibrocid® (ácido xylanpolisulfúrico), al que se han atribuido propiedades antiagregantes plaquetarias. Y numerosas especialidades con derivados de hígado, suprarrenal, timo y próstata. Todas ellas tienen en común ser derivados de proteínas animales para administración por vía parenteral.

Estos preparados heterólogos llevan, por lo general, muchos años comercializados, y su utilización está basada en la actividad sobre modelos experimentales que hoy se consideran difícilmente extrapolables a la clínica y en estudios clínicos con ciertas deficiencias metodológicas, por lo que su eficacia real en las situaciones patológicas utilizadas es dudosa. Por otra parte su administración, especialmente por vía parenteral, y principalmente por su potencial inmunogénico, pueden conllevar efectos adversos graves.

Los efectos adversos para estos preparados, comunica-