

[Drugs Aging.](#) 2010 Mar 1;27(3):193-209. doi: 10.2165/11531490-000000000-00000.

Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: an update.

[Stahlmann R](#)¹, [Lode H](#).

Author information

Abstract

The fluoroquinolones ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin and gemifloxacin are widely used for the treatment of various types of bacterial infections. Overall, these antibacterial agents can be considered safe and well tolerated drugs. Comparative studies have evaluated the use of quinolones in elderly and younger populations.

Although age per se does not seem to decrease their tolerability, specific adverse effects of the quinolones must be considered when they are chosen for antibacterial treatment.

Renal function declines consistently with age and doses of renally excreted quinolones (e.g. ofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin) need to be adjusted if a clinically relevant reduction of creatinine clearance is identified. Reactions of the gastrointestinal tract, such as nausea, dyspepsia, vomiting or diarrhoea, are among the most often registered

adverse drug reactions during therapy with fluoroquinolones. Treatment with a quinolone causes diarrhoea less frequently than treatment with other classes of antimicrobials. Conflicting data have been published with respect to the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in quinolone-treated patients. Hypersensitivity reactions, often manifested on the skin, occur less commonly during therapy with quinolones than, for example, during therapy with beta-lactam antibacterials. Adverse reactions of the CNS are of particular concern in the elderly population. Given the CNS excitatory effects of quinolones, elderly patients should be monitored carefully for such symptoms. It is likely that many signs of possible adverse reactions, such as confusion, weakness, loss of appetite, tremor or depression, are often mistakenly attributed to old age and remain unreported. Quinolones should be used with caution in patients with known or suspected CNS disorders that predispose to seizures (e.g. severe cerebral arteriosclerosis or epilepsy). Quinolones can cause QT interval prolongation. They should be avoided in patients with known prolongation of the QT interval, patients with uncorrected hypokalaemia or hypomagnesaemia and patients receiving class IA (e.g. quinidine, procainamide) or class III (e.g. amiodarone, sotalol) antiarrhythmic agents. Tendinitis and tendon ruptures are recognized as quinolone-induced adverse effects that can occur during treatment or as late as several months after treatment. Chronic renal diseases, concomitant use of corticosteroids and age >60 years are known risk factors for

quinolone-induced tendopathies. Overall, the specific adverse-effect profile of quinolones must be considered when they are chosen for treatment of bacterial infections. Because of physiological changes in renal function and when certain co-morbidities are present, some special considerations are necessary when elderly patients are treated with these drugs.

INFECTOLOGÍA

TITULO : La Seguridad de las Fluoroquinolonas en los Pacientes de Edad Avanzada

AUTOR : Stahlmann R, Lode H

TITULO ORIGINAL : Safety Considerations of Fluoroquinolones in the Elderly: An Update

CITA : Drugs & Aging 27(3):193-209, 2010

MICRO : Si bien las fluoroquinolonas se consideran seguras para ser usadas en adultos mayores, debe tenerse en cuenta la presencia de comorbilidades y polifarmacia en esta

población al momento de su indicación.

Introducción

En la actualidad existe una gran variedad de fluoroquinolonas; las más usadas son ciprofloxacina (CPF), ofloxacina (OFX), levofloxacina (LVF), moxifloxacina (MXF), gatifloxacina (GTF) y gemifloxacina (GMF).

Los autores de este artículo hicieron una revisión del conocimiento actual acerca de las diferencias de tolerabilidad a las quinolonas entre adultos jóvenes y mayores, sus posibles efectos adversos, y los factores de riesgo que podrían aumentar la incidencia de dichos efectos adversos en los adultos mayores.

Si bien se suele suponer que la edad avanzada está asociada con mayor frecuencia de efectos adversos por drogas, no es así. Un estudio con más de 9 000 pacientes de al menos

65 años señaló que la edad no fue un factor de riesgo para los efectos adversos, como tampoco el sexo o el tabaquismo. Los factores identificados fueron el uso de al menos cuatro fármacos, la presencia de más de cuatro problemas médicos activos, la estadía en una unidad médica general en lugar de una geriátrica y el alcoholismo.

Tolerabilidad de las quinolonas en los adultos mayores

La edad avanzada se asocia con el deterioro de algunas funciones que intervienen en la farmacocinética de las drogas. Estudios en voluntarios sanos señalaron que, de las fluoroquinolonas más usadas, LVF es la más dependiente de la excreción renal, seguida de GTF, OFX y GMF. Un amplio estudio en mujeres mayores con infección urinaria, que comparó los resultados del tratamiento con CPF y cotrimoxazol, encontró que la primera fue mejor tolerada, logró mayor frecuencia de resolución clínica, y menor incidencia de efectos adversos por drogas (17% frente a 27%) y de interrupción temprana por esa causa (2% frente a 11%).

También hay estudios comparativos en poblaciones de jóvenes (20 a 64 años) y adultos mayores (65 a 90 años). Uno de ellos incluyó 183 pacientes con neumonía extrahospitalaria tratados con LVF (500, 750 ó 1 000 mg/d) o GTF (200 ó 400 mg/d) y halló que, con ambas, los pacientes de más edad tenían un índice de depuración más bajo, vida media de eliminación más prolongada y mayor área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo/concentración inhibitoria mínima para *Streptococcus pneumoniae*. Las diferencias entre estas quinolonas fueron más notorias en los pacientes de edad avanzada que en los jóvenes. Los hallazgos se explican porque son drogas de eliminación fundamentalmente renal.

Otro trabajo, un análisis retrospectivo de 27 estudios aleatorizados y controlados en fase II/III referidos a MXF, con 12 231 pacientes agrupados por edad (hasta 65 años, de 65 a 74 años, y de 75 años en adelante), no encontró diferencias en la incidencia de eventos adversos por drogas; los más frecuentes fueron los de tipo gastrointestinal y del sistema nervioso central. La prolongación del intervalo QTc no se asoció con arritmias, y su incidencia fue igual en los tres grupos etarios. Un análisis similar en relación con GMF arrojó resultados semejantes, e incluso halló menor frecuencia de ciertos efectos adversos en los sujetos mayores de 65 años.

El estudio CAPRIE, que analizó pacientes de más de 65 años internados con neumonía extrahospitalaria, comparó los tratamientos por vía intravenosa u oral con MXF (400 mg/d) y LVF (500 mg/d) e informó tasas de curación de 92.9% y 87.9%, respectivamente ($p = 0.2$). Al agrupar a los participantes por edad (de 65 a 74 años y de 75 años en adelante), dichas tasas fueron de 90% y 94.5% para MXF, y de 85% y 90% para LVF, respectivamente. Los efectos adversos por drogas, similares para ambos grupos, fueron principalmente diarrea y candidiasis oral; LVF se asoció con más frecuencia que MXF con colitis por *Clostridium difficile* (3% frente a 0.5%), aunque la diferencia no fue significativa.

Un estudio que comparó dos dosis de LVF (750 mg/d durante 5 días o 500 mg/d durante 10 días) en 177 pacientes de al menos 65 años con neumonía extrahospitalaria informó tasas de resolución de 89% y 91%, respectivamente, sin diferencias en relación con los efectos adversos por drogas. Con GTF, estos efectos aparecieron con una frecuencia de 18% en los pacientes mayores de 80 años y de 13% en los de menos edad.

En los pacientes mayores, debe tenerse en cuenta la presencia de comorbilidades y polifarmacia, por las posibles interacciones farmacocinéticas. En casos de insuficiencia renal, deben realizarse los ajustes correspondientes de dosis.

Cambios fisiológicos y aspectos farmacocinéticos relacionados con la edad

Con el avance de la edad, puede verse afectada la absorción, distribución y eliminación de fármacos; especialmente desde el punto de vista renal. Las personas mayores de 80 años pueden tener una reducción del 40% en la depuración renal con respecto a las más jóvenes. Esto implica un aumento de la vida media de eliminación y de las concentraciones plasmáticas logradas con dosis habituales.

Levofloxacinina

Este es el enantiómero de OFX, por lo que su comportamiento farmacocinético es muy similar. Al compararlo en voluntarios sanos jóvenes y mayores (de 18 a 40 años y de 65 años en adelante), aproximadamente el 76% de la dosis única de 500 mg fue recuperado en la orina de todos los participantes durante las siguientes 36 horas. Las diferencias halladas por edad o sexo podrían explicarse a partir de las diferencias en la función renal de los voluntarios.

Gatifloxacina

Su biodisponibilidad es superior al 95% y no resulta afectada por los alimentos; se excreta casi sin modificar por vía renal, y su semivida de eliminación es de 7 a 14 horas. Se observan pequeños incrementos de las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) y de los valores del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo en los sujetos mayores respecto de los jóvenes; esto se debe principalmente al deterioro de la función renal, por lo que no se considera de importancia clínica. En los pacientes con depuración de creatinina inferior a 40 ml/min, la dosis inicial de 400 mg/d debe reducirse a 200 mg/d a partir del segundo día de tratamiento.

Moxifoxacina

Su absorción es casi completa desde el tracto gastrointestinal y no resulta afectada por la presencia de alimentos. Se metaboliza por reacciones en fase II a derivados de sulfonamidas y glucurónidos, sin participación del sistema enzimático citocromo P450. Alrededor del 15% al 22% del fármaco se recupera inalterado en la orina, y su vida media de eliminación es de 9 a 13 horas. Su farmacocinética no parece alterarse por la edad ni por el sexo, si se realizan las correcciones por índice de masa corporal. La insuficiencia renal no parece afectar la depuración de la droga, pero la experiencia en estos casos es limitada.

Ciprofloxacina

Su biodisponibilidad absoluta es significativamente mayor en los pacientes de edad avanzada que en los jóvenes (72% frente a 58%) luego de una dosis única de 250 mg; no se vieron diferencias con la administración intravenosa; los volúmenes de distribución son también similares en ambos grupos. Se elimina sin alteraciones por vía renal y extrarrenal. Su vida media de eliminación en los jóvenes es de 3 a 4 horas; la mayoría de los estudios no

mostraron diferencias relacionadas con la edad, salvo uno que incluyó pacientes con insuficiencia renal grave. En los sujetos gravemente enfermos con una media de 68.7 ± 17.4 años, se vieron variaciones farmacocinéticas amplias con 400 mg por vía intravenosa cada 12 horas, de hasta 50% en aquellos pacientes con deterioro renal.

Gemifloxacina

Según estudios en voluntarios sanos, la depuración de GMF es independiente de la dosis. En la dosis estándar de 320 mg, aproximadamente del 20% al 35% se elimina sin alterar por la orina dentro de las 24 horas. Para esa dosis, la vida media de eliminación plasmática es de 6.65 horas; la unión a proteínas, de 57% a 66%; y no se requieren ajustes por edad.

Ajustes de dosis para las quinolonas de eliminación renal

Las recomendaciones de modificar las dosis de las quinolonas eliminadas por vía renal dependen de la función renal más que de la edad; sin embargo, en la práctica no siempre se cuenta con datos sobre la depuración de creatinina, por lo que parece más conveniente

indicar ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada en quienes se estima una reducción importante de dicha función, especialmente en los mayores de 80 años con disminución de la masa magra.

Efectos adversos señalados con el uso de quinolonas

Efectos gastrointestinales

Los efectos adversos más frecuentes con el uso de quinolonas son de tipo gastrointestinal. La incidencia de diarrea es menor que la hallada con otros antibióticos de amplio espectro, como penicilinas o cefalosporinas; en el caso de las nuevas quinolonas (LVF, MXF y GTF), es de 4% a 6%.

Los datos sobre la relación de las quinolonas y la diarrea asociada con *Clostridium difficile* son controvertidos. Esta es una complicación infecciosa importante asociada al uso de

antibióticos, y que genera gran morbilidad y mortalidad. Las quinolonas tienen un efecto selectivo sobre la microflora intestinal y, según diversos estudios, disminuyen significativamente las bacterias gramnegativas aerobias, como Enterobacteriaceae. Se mencionan como factores de riesgo de diarrea asociada con *Clostridium difficile* la edad avanzada y la internación, aunque no se ha demostrado fehacientemente el impacto de la primera.

Algunas reacciones, como náuseas y vómitos, también pueden corresponder a efectos sobre el sistema nervioso central. Las primeras se ven en alrededor del 8% de los pacientes, y los segundos, en un 2%. No son más frecuentes en los sujetos de edad avanzada, aunque sí en las mujeres.

Toxicidad a nivel del sistema nervioso central

La toxicidad del sistema nervioso central puede manifestarse por ansiedad, inquietud, insomnio, euforia, pesadillas, alucinaciones, psicosis, depresión, debilidad y convulsiones. Los pacientes de edad avanzada, especialmente aquellos con aterosclerosis u otros

trastornos del sistema nervioso central, son más propensos a la neurotoxicidad; solo deben ser tratados con fluoroquinolonas bajo estricta supervisión. Estos efectos parecen depender de la dosis o de la concentración, aunque no se correlacionan directamente con niveles plasmáticos elevados. Hay pocos estudios sobre las concentraciones que alcanzan las fluoroquinolonas en el tejido cerebral; estos estudios señalan valores más altos que los plasmáticos y los del líquido cefalorraquídeo.

Pese a que la aparición de convulsiones es rara con quinolonas, la población de edad avanzada es más propensa a padecerlas, debido a los efectos excitatorios sobre el sistema nervioso central y su posible potenciación por ciertos antiinflamatorios no esteroideos. Otros factores de riesgo son el antecedente de convulsiones, la falta de ajuste de dosis en insuficiencia renal, el tratamiento concomitante con fármacos que disminuyen el umbral convulsivo o las alteraciones electrolíticas. No se conoce el mecanismo de este evento adverso, pero podría relacionarse con la similitud de la estructura química de ciertos sustituyentes en la posición 7 y el GABA.

Existen grandes diferencias entre las distintas quinolonas respecto de su penetración en el sistema nervioso central y su capacidad de provocar reacciones neurológicas. La capacidad

de estimulación de dicho sistema, según un estudio electrofisiológico en ratas, fue mayor para trovafloxacin (retirada del mercado por hepatotoxicidad), seguida de tosufloxacin, fleroxacin, MXF, CPF y OFC. Diversos experimentos parecen señalar como el blanco de las quinolonas a los canales del N-metil-D-aspartato (NMDA); se destaca que pequeñas variaciones en las concentraciones de magnesio amplifican estos efectos.

Otra explicación de las convulsiones podría ser la inhibición del metabolismo de las xantinas por las quinolonas; por ello, en caso de coadministrar teofilina y quinolonas, los niveles de la primera deben ser monitorizados y ajustados. A su vez, las quinolonas también pueden interferir con el metabolismo de clozapina.

Piel

Las reacciones dermatológicas son efectos adversos raros de las quinolonas; la más estudiada es la fototoxicidad, que puede variar desde un eritema en las áreas expuestas hasta erupciones ampollares. Esta depende del sustituyente de la posición 8: si es un átomo

de cloro o flúor (clinafloxacina, fleroxacina, lomefloxacina o sparfloxacina), son más tóxicas; si es un metoxilo (GTF, MXF), no lo son.

Las erupciones cutáneas asociadas al tratamiento se ven en el 2.8% de los pacientes que reciben GMF, con algo más de frecuencia en mujeres jóvenes. Suelen ser maculopapulares y morbiliformes, y en general no tienen relación con la exposición solar; aparecen dentro de los 9 días de tratamiento y duran entre 5 y 14 días. No se informó ningún caso con progresión a formas más graves ni con eosinofilia periférica.

Toxicidad cardíaca

Hay varias publicaciones acerca de los efectos de las quinolonas sobre los canales de potasio relacionados con el gen HERG. Esto resulta de interés, ya que el bloqueo de estos canales, inducido por el fármaco, brinda una explicación de la prolongación del intervalo QT y la aparición de arritmias ventriculares; las quinolonas disponibles con mayor capacidad bloqueante son MXF y GTF, seguidas de CPF, LVF y OFX.

Las quinolonas no deberían indicarse en pacientes con prolongación previa del QT, hipopotasemia o hipomagnesemia no corregidas, o en tratamiento con antiarrítmicos de clase IA (quinidina, procainamida) o de clase III (amiodarona, sotalol). La presencia de comorbilidades cardíacas graves incrementa el riesgo de toxicidad cardíaca, aun ante cambios leves del QT.

Deben mencionarse las interacciones entre digoxina y al menos dos fluoroquinolonas: GTF y MXF. Se postula que el aumento en los niveles de digoxina se debería a una mayor biodisponibilidad por la erradicación de la flora intestinal que metaboliza la digoxina o a un efecto sobre la proteína transportadora glucoproteína P.

Toxicidad hepática

Entre el 1% y el 3% de los pacientes tratados con quinolonas presentan aumentos leves y reversibles de transaminasas y fosfatasa alcalina, que no suelen requerir la interrupción del tratamiento. Existen casos raros de hepatitis, necrosis o insuficiencia hepática, y colestasis por CPF. En pacientes con hepatotoxicidad inducida por otras drogas, LVF y MXF fueron bien

toleradas. No hay datos acerca de la influencia de la edad en la aparición de trastornos hepáticos con las quinolonas. De hecho, estos son mucho más frecuentes con otros antibióticos, como amoxicilina-ácido clavulánico, o con acetaminofeno.

Nefrotoxicidad

La insuficiencia renal como efecto adverso de las quinolonas es rara; con CPF también se han informado casos de nefritis intersticial. Esto puede ocurrir en el contexto de una reacción alérgica con infiltración renal de linfocitos, eosinófilos o ambos. Los factores de riesgo parecen ser una edad superior a 60 años, administración previa o concomitante de otros fármacos nefrotóxicos y deshidratación. También hay algunos informes de nefrotoxicidad, púrpura, insuficiencia renal aguda y nefritis intersticial con LVF. Algunas quinolonas pueden cristalizarse en los túbulos renales, aunque esto es raro en presencia de pH en orina inferior a 6.8.

No se han señalado casos de toxicidad renal con GTF ni con GMF.

Efectos sobre estructuras del tejido conectivo

Las quinolonas pueden dañar tanto cartílagos como tendones. La artropatía por quinolonas se observó exclusivamente en animales en períodos de crecimiento rápido posnatal, por lo que se indica una estricta supervisión en caso de usarse en niños y adolescentes. Los adultos de edad avanzada, al tener más alteraciones cartilaginosas, podrían considerarse como de mayor riesgo, aunque esto no se ha demostrado hasta la fecha. La causa de la condrotoxicidad puede explicarse por la capacidad quelante de magnesio de las quinolonas, que lleva a la formación de radicales libres y a las lesiones cartilaginosas irreversibles; estas lesiones pueden atenuarse con el uso de suplementos de magnesio, tocoferol o ambos.

Por otro lado, la población de edad avanzada es más propensa a lesiones como tendinitis y rupturas de tendón. Según diversos informes, la ruptura del tendón de Aquiles puede ocurrir hasta 120 días después de comenzar el tratamiento con quinolonas, o aún varios meses después de interrumpirlo. Se conoce poco sobre los factores de riesgo -aparte de la edad superior a 60 años-, pero estos parecen relacionarse con el uso prolongado de corticoides y la insuficiencia renal crónica.

Estudios toxicológicos indican que la tendinopatía por quinolonas es dependiente de la dosis y puede persistir varios meses luego de una sola dosis. En otro trabajo, se demostró que la coadministración de N-acetilcisteína evitaría el efecto oxidativo observado en el tendón de Aquiles.

Efectos adversos metabólicos

Existen estudios en animales y humanos que relacionan a GTF con episodios de hipoglucemia o hiperglucemia; esta última también se vio ocasionalmente con LVF, pero no con MXF o CPF.

Conclusiones

Los autores concluyen que las fluoroquinolonas aquí revisadas pueden considerarse seguras y con buena tolerabilidad. Sin embargo, debe tenerse en cuenta el perfil de efectos adversos

al momento de elegir una de ellas para tratamientos de enfermedades infecciosas, así como las comorbilidades presentes.

Ref: INFECTO, SEPTICIDE, UROSEPTAL.

**Resumen objetivo elaborado por el
Comité de Redacción Científica de SIIC**
en base al artículo original completo
publicado por la fuente editorial.

**Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)
2002**