



Boletín de

Farmacovigilancia

de la Comunitat Valenciana

nº71

Publicación de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios



Alteraciones en el metabolismo de la glucosa inducidos por Fluorquinolonas.

Notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Año 2008.

Edita: Generalitat . Conselleria de Sanitat
© de la presente edición: Generalitat, 2008
ISSN: 1989-581X
Diseño y Maquetación: Ografic
Depósito Legal:
Imprime :

Consultas: <http://www.san.gva.es/cas/prof/dgf/homedgf.html>
Comentarios y sugerencias: terapeuticafarm-owner@runas.cap.gva.es
Suscripciones: <http://runas.cap.gva.es/mailman/listinfo/terapeuticafarm>

Elabora:
Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

Comité de redacción:
Centro de Farmacovigilancia

Con la supervisión del Comité Evaluador de Reacciones Adversas a Medicamentos, constituida por:

Aliño Pellicer, Salvador
Alos Albiñana, Manuel
Benages Martínez, Adolfo
Campos Andreu, Angel
Clérigues Belloch, José E.
Dasí Carpio, M^a Angeles
De la Cuadra Oyanguren, Jesús
Díaz Mondejar, M^a Rosa
Fernández Fabrillas, Estrella
Gomar Fayos, Josefa
Gracia Fleta, Francisco
Hernández Sánchez, M^a Magdalena
Horga de la Parte, José Francisco
López Briz, Eduardo
Marco Garbayo, José Luis
Martínez Dolz, Luis
Martínez Serrano, Esther
Morales Rubio, Celia
Muelas Tirado, Julio
Navarro Blasco, Fco. Javier
Navarro Gosalbez, María
Palau Romero, Antonio
Planells Herrero, Carmen
Sorio Medina, Silvia
Trillo Mata, José Luis
Zapater Hernández, Pedro

Alteraciones en el metabolismo de la glucosa inducidos por Fluorquinolonas

MARÍA MAGDALENA HERNANDEZ. Medicina Familiar y comunitaria.

JOSÉ FRANCISCO HORGA. Farmacólogo Clínico.

Las fluorquinolonas son algunos de los antibióticos más frecuentemente prescritos en muchos países. Este amplio uso ha generado el reconocimiento de efectos adversos de baja incidencia de aparición. En las fichas técnicas de las fluorquinolonas autorizadas en España, se indica que existe riesgo de que estos antibióticos induzcan alteraciones en el metabolismo de la glucosa, que parece un efecto adverso de grupo, y que es más probable en pacientes diabéticos, pero la explicación no está clara, y a veces es contradictoria: se indica en la ficha técnica de ciprofloxacino que en casos aislados se produce hiperglucemia, y en la de levofloxacino que rara vez produce hipoglucemia, en pacientes diabéticos. Varias notificaciones de casos aislados indican una fuerte sospecha de que se produzca este evento, en ocasiones con resultado mortal o que genera otro tipo de complicaciones, por ejemplo neurológicas. Y se consolida la sospecha de que la incidencia de estos efectos adversos es mayor de la que inicialmente se pensaba. Alguna fluorquinolona, como clinafloxacino, tuvo que suspender su desarrollo clínico por la elevada incidencia de hipoglucemia y fototoxicidad; El caso de gatifloxacino, después de su comercialización, se expone a continuación.

En marzo de 2006, Laura Park-Wyllie y otros investigadores de la Universidad de Toronto publicaron los resultados de dos estudios de casos y controles en el que habían evaluado los efectos adversos sobre la glucemia (tanto hipo- como hiperglucemia) asociados con la administración de varios antibióticos en una población de aproximadamente 1,4 millones de residentes mayores de 65 años, en Ontario, Canadá. Los sujetos del primer estudio fueron personas tratadas en un hospital por hipoglucemia después de haber sido tratados ambulatoriamente con un antibiótico macrólido, una cefalosporina de segunda generación o una fluoroquinolona (gatifloxacino, levofloxacino, moxifloxacino o ciprofloxacino). En el segundo estudio, los sujetos fueron personas que necesitaron asistencia hospitalaria por hiperglucemia. Para cada paciente/caso los autores identificaron hasta cinco controles emparejados según edad, sexo, la presencia o ausencia de diabetes y el tiempo durante el que fueron sometidos a tratamiento con antibióticos. Los autores identificaron 788 pacientes tratados por hipoglucemia dentro de los 30 días del tratamiento antibiótico: cuando se compara con los ma-

crólidos, el gatifloxacino se asocia con un incremento del riesgo de desarrollar una hipoglucemia (Odds ratio; IC95% = 4.3, 2.9-6.3). Levofloxacino también se asocia con un incremento del riesgo de hipoglucemia (1.5; 1.2-2); sin embargo este aumento del riesgo no se observa con el moxifloxacino, el ciprofloxacino o las cefalosporinas. Los autores también identificaron 470 pacientes tratados por hiperglucemia dentro de los 30 días de un tratamiento antibiótico. Comparado con los antibióticos macrólidos, el gatifloxacino se asocia con un aumento relevante del riesgo de hiperglucemia (16.7; 10.4-26.8), sin que esto ocurriera con los otros antibióticos. Así se confirmaba y cuantificaba el riesgo de trastornos de la glucemia inducido por fluorquinolonas, sospechado en distintas notificaciones de casos individuales antes y después de este estudio.

En Febrero del 2006, Bristol-Myers había introducido modificaciones en la ficha técnica del gatifloxacino como resultado de los continuos informes recibidos acerca de casos graves de hipoglucemia e hiperglucemia, añadiendo su contraindicación en los pacientes diabéticos, así como los factores de riesgo para su uso: edad avanzada, problemas renales y seguir al mismo tiempo una medicación que afecta a la concentración de glucosa en sangre. Finalmente los laboratorios europeos y norteamericanos responsables decidieron retirar el gatifloxacino del mercado: para cualquier indicación aprobada para el gatifloxacino se disponía de alternativas antibióticas más seguras, igualmente efectivas y menos costosas.

Los resultados del estudio canadiense sobre gatifloxacino han sido confirmados posteriormente por otros estudios, los más relevantes con un similar diseño de casos y controles. En uno de ellos, publicado por Mohr et al en 2008, trataron de identificar factores de riesgo asociados a la aparición de hiperglucemia: la diabetes, el aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min, la nutrición parenteral o la administración de esteroides, fueron identificados como factores de riesgo de hiperglucemia inducida por gatifloxacino. Otros estudios no han establecido la diabetes como un claro factor de riesgo, y se han notificado varios casos de alteraciones en la glucemia probablemente inducidos por fluorquinolonas en pacientes no diabéticos. También se han notificado casos de hipoglucemia asociados a ciprofloxacino, pero la administración concomitante de glibenclamida, y la posibilidad de que se produzcan interacciones metabólicas entre fármacos, hace más difícil establecer con precisión el papel de ciprofloxacino como agente causal del proceso.

No obstante, otros estudios, en pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina o en voluntarios no diabéticos, controlados con placebo, no han podido concluir que gatifloxacino o ciprofloxacino produzcan cambios significativos en la glucemia.

Limitaciones y discrepancias en la evaluación de los datos

Una de las dificultades que se presentan cuando se analizan los datos de alteraciones de la glucemia en humanos es la ausencia o la variabilidad en los límites de normalidad establecidos en cada caso. En los ensayos clínicos de nuevas fluorquinolonas, los criterios cuantitativos pueden variar en más de un 50%. Para algunos autores, esto trae como consecuencia que la incidencia de hipoglucemia asociada a una fluorquinolona con un criterio muy estricto de definición de hipoglucemia (p.ej. moxifloxacino) sea muy inferior a la de levofloxacino. En otro estudio de la Administración de Veteranos en Estados Unidos, Coblio et al encontraron que gatifloxacino producía alteraciones en la glucemia en menor proporción que ciprofloxacino o levofloxacino: pero la definición de hipoglucemia (≤ 70 mg/dl) o hiperglucemia (≥ 140 mg/dl), podría dar lugar a situaciones valoradas como acontecimientos adversos sin que estuviesen asociadas a una sintomatología clínica relevante.

La calificación de hipoglucemia en un caso concreto puede estar asociada a otros criterios. En un estudio publicado por Graumlich et al, en el que comparaban la incidencia de hipoglucemia de levofloxacino y de gatifloxacino, se seleccionaron para comparar incidencias los casos de hipoglucemia que requirieron tratamiento con glucagón o dextrosa al 50%; con estos criterios, se detectaron 11 casos/1000 pacientes tratados con levofloxacino, y 21/1000 tratados con gatifloxacino.

Mecanismo de acción de las fluorquinolonas y disglucemia

Las fluorquinolonas pueden inhibir el canal de potasio sensible a ATP en las células beta del páncreas, induciendo un incremento en la liberación de insulina dosis-dependiente. Este efecto, similar al de los hipoglucemiantes orales tipo sulfonilureas, podría explicar la hipoglucemia inducida por fluorquinolonas, y que la mediana de tiempo entre el comienzo del tratamiento con el fármaco y el comienzo de la hipoglucemia sea de un día. Otros fármacos que comparten estructura química, como la quinina o la mefloquina, actúan de modo semejante. Parece que existen diferencias entre las distintas fluorquinolonas en su capacidad para inhibir este canal: lomefloxacino lo inhibe de modo dosis-dependiente, llegando a su bloqueo total, mientras norfloxacino lo hace muy débilmente; esparfloxacino, con un grupo amino en C5, es el inhibidor más potente. En modelos celulares en cultivo, levofloxacino bloquea las corrientes de potasio en menor grado que gatifloxacino o temafloxacino. Este efecto es reversible, y se recupera totalmente tras la retirada del fármaco, pero parece que las fluorquinolonas no actúan como desencade-

nantes de la liberación de insulina, sino potenciando el efecto de la secreción de insulina inducida por glucosa.

En modelos de células pancreáticas en cultivo, se ha encontrado que gatifloxacino presenta efectos opuestos en administración aguda y crónica: agudamente estimula la liberación de insulina, mientras que el tratamiento a largo plazo (3 días) inhibe la síntesis de insulina, y en consecuencia su liberación. Este efecto inhibitorio lo comparten otras fluorquinolonas (levofloxacino, ofloxacino, norfloxacino), pero sólo gatifloxacino lo genera a dosis bajas. La hiperglucemia podría estar causada por esta inhibición de la síntesis de insulina, pero parece que pueden existir otros mecanismos de acción coadyuvantes: en modelos de ratas in vivo la hiperglucemia se asocia con un incremento en la concentración sérica de adrenalina, producida a su vez por un previo aumento de la liberación de histamina, y puede bloquearse por antihistamínicos H1.

¿Es arriesgado administrar una fluorquinolona a determinados pacientes?

Los datos recogidos de la literatura científica permiten sugerir algunas pautas de conducta relacionadas con la evitación de alteraciones de la glucemia inducidas por fluorquinolonas: En primer lugar, parece razonable aceptar que las fluorquinolonas actualmente disponibles en el mercado presentan un potencial disglucémico muy inferior a otras ya retiradas, como gatifloxacino, y que el riesgo de que aparezca un trastorno glucémico de este tipo es bajo; no obstante, puede presentarse, y tener graves consecuencias para el paciente. En segundo lugar, por tanto, parece razonable evitar el empleo de fluorquinolonas en ancianos con diabetes mellitus no dependiente de insulina, sobre todo si está en tratamiento con sulfonilureas, o si presenta insuficiencia hepática o renal, en el caso de que existan otras alternativas de eficacia terapéutica similar. En tercer lugar, algunos autores sugieren que debería suspenderse la administración de fluorquinolonas si el paciente presenta síntomas de hipoglucemia o de hiperglucemia, y la glucemia es ≤ 60 mg/dl o ≥ 200 mg/dl.

Y, si sospecha que la hipoglucemia o la hiperglucemia de un paciente puede haber sido inducida por la administración de una fluorquinolona, notifíquelo al Sistema de Farmacovigilancia de su Comunidad.

Bibliografía

Ali T, Greenfield RA, Scofield H, Bronze MS. Gatifloxacin-associated hypoglycemia. *J Okla State Med Assoc* 2007;100:425-8.

Beste LA, Mersfelder TL. Hyperglycemia and gatifloxacin: a case report and summary of current literature. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005;3:262-5.

Bhasin R, Arce FC, Pasmantier R. Hypoglycemia associated with the use of gatifloxacin. *Am J Med Sci* 2005;330:250-3.

Catero M. Dysglycemia and fluoroquinolones: are you putting patients at risk? *J Fam Pract* 2007;56:101-7

Coblio NA, Mowrey K, McCright P, Means H, McCormick MT. Use of a data warehouse to examine the effect of fluoroquinolones on glucose metabolism. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61:2545-8

Donaldson AR, Vandiver JR, Finch CK. Possible gatifloxacin-induced hyperglycemia. *Ann Pharmacother* 2004;38:602-5

Friedrich LV, Dougherty R. Fatal hypoglycemia associated with levofloxacin. *Pharmacotherapy* 2004; 24:1807-1812

Ghaly H, Kriete C, Sahin S, Pflöger A, Holzgrabe U, Zünkler BJ, Rustenbeck I. The insulinotropic effect of fluoroquinolones. *Biochem Pharmacol* 2009;77:1040-52

Gibert E, Porta FS. Hypoglycemia and levofloxacin: a case report. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1126-1127

Graumlich JF, Habis S, Avelino RR, Salverson SM, Gaddamanugu M, Jamma K, Aldag JC. Hypoglycemia in inpatients after gatifloxacin or levofloxacin therapy: nested case-control study. *Pharmacotherapy* 2005;25:1296-302

Haerian H, McHugh P, Brown R, Somes G, Solomon SS. Gatifloxacin produces both hypoglycemia and hyperglycemia: a retrospective study. *Am J Med Sci* 2008;335:95-8

Ishiwata Y, Itoga Y, Yasuhara M. Effect of levofloxacin on serum glucose concentration in rats. *Eur J Pharmacol* 2006;551:168-74

Kanbay M, Aydogan T, Bozalan R. A rare but serious side effect of levofloxacin: hypoglycemia in a geriatric patient. *Diabetes Care* 2006; 29:1716-17

Kelesidis T, Canseco E. Levofloxacin-induced hypoglycemia: a rare but life-threatening side effect of a widely used antibiotic. *Am J Med* 2009;122(3):e3-4

Khaira A, Gupta A, Tandon N, Agarwal SK. Gatifloxacin-induced severe hyperglycaemia and ketoacidosis in a non-diabetic renal transplant recipient. *Clin Exp Nephrol* 2009;13:89-91.

Lawrence KR, Adra M, Keir C. Hypoglycemia-induced anoxic brain injury possibly associated with levofloxacin. *J Infect* 2006;52: e177-80

Lewis RJ, Mohr JF 3rd. Dysglycaemias and fluoroquinolones. *Drug Safety* 2008;31:283-92.

Lodise T, Graves J, Miller C. Effects of gatifloxacin and levofloxacin on rates of hypoglycemia and hyperglycemia among elderly hospitalized patients. *Pharmacother*

rapy 2007;27:1498-505

Mehlhorn AJ, Brown A. Safety concerns with fluoroquinolones. *Ann Pharmacother* 2007;41:1859-66

Mohr JF 3rd, Peymann PJ, Troxell E, Lodise TP, Ostrosky-Zeichner L. Risk factors for hyperglycemia in hospitalized adults receiving gatifloxacin: A retrospective, nested case-controlled analysis. *Clin Ther* 2008;30:152-7

Singh N, Jacob JJ. Levofloxacin and hypoglycemia. *Clin Infect Dis* 2008;46:1127

Park-Wyllie LY, Juurlink DN, Kopp A, Shah BR, Stukel TA, Stumpo C et al. Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. *N Engl J Med* 2006;354:1352-61

Vallurupalli, G. Huesmann, J. Gregory and M.G. Jakoby. Levofloxacin-associated hypoglycaemia complicated by pontine myelinolysis and quadriplegia. *Diabet Med* 2008;25:856-9.

Wang, Rizvi AA. Levofloxacin-induced hypoglycemia in a nondiabetic patient. *Am J Med Sci* 2006; 331: 334-5

Yamada C, Nagashima K, Takahashi A, Ueno H, Kawasaki Y, Yamada Y, Seino Y, Inagaki N. Gatifloxacin acutely stimulates insulin secretion and chronically suppresses insulin biosynthesis. *Eur J Pharmacol* 2006;28;553:67-72

Yip C, Lee AJ. Gatifloxacin-induced hyperglycemia: a case report and summary of the current literature. *Clin Ther* 2006;28:1857-66

Zünkler BJ, Claassen S, Wos-Maganga M, Rustenbeck I, Holzgrabe U. Effects of fluoroquinolones on HERG channels and on pancreatic beta-cell ATP-sensitive K⁺ channels. *Toxicology* 2006;228:239-48

Zvonar R. Gatifloxacin-induced dysglycemia. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63:2087-92

Notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Año 2008.

1. Notificaciones recibidas

Se han recibido 855 notificaciones de las cuales, 832 se corresponden con casos individuales de sospecha de reacción adversa a medicamentos, no comunicadas previamente que han sido evaluadas y cargadas en la base de datos FEDRA. Se han anulado 23 notificaciones por falta de información o duplicados.

El nº de notificaciones recibidas, evaluadas y cargadas se ha incrementado en un 40% respecto al año anterior. La tasa de notificación ha sido del 16,5% por 100.000 habitantes.

En cuanto al origen de las notificaciones distinguimos aquellas que proceden del medio hospitalario y las de procedencia extrahospitalaria. (tabla1)

Tabla 1.

Origen	%
Extrahospitalario	49.0
Intrahospitalario	50.2
Desconocido	0.8

Figura 1. Frecuencia de notificación

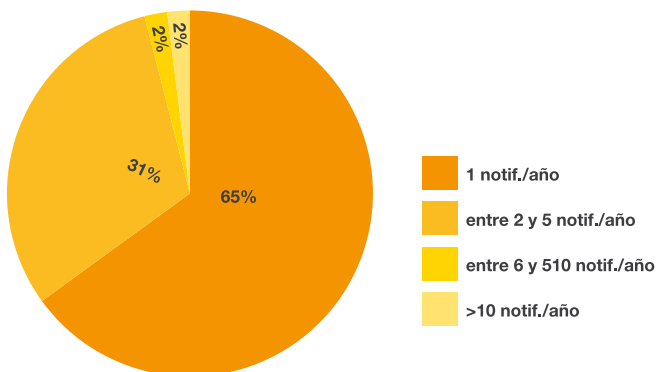


Tabla 2. Profesión del notificador

Profesional sanitario	%
Médico	46.2
Farmacéutico	28.8
Otro profesional sanitario	22,6
Desconocido	2,4

Durante 2008 han notificado 314 profesionales sanitarios de los cuales 186 notificaron por primera vez, frente a los 139 del año anterior. La figura 1 muestra la frecuencia de notificación de los profesionales.

La distribución de las notificaciones según la profesión de los notificadores se describe en la tabla 2

El grupo “otro profesional sanitario” está integrado mayoritariamente por el colectivo de enfermeros cuya notificación ha aumentado notablemente

1.1. NOTIFICACIONES PROCEDENTES DE PROFESIONALES SANITARIOS: TARJETAS AMARILLAS.

Se han recibido 631 notificaciones procedentes de profesionales sanitarios (tarjeta amarilla) cuya distribución según procedencia aparece en la tabla 3.

Tabla 3.

Procedencia	%
Extrahospitalaria	58.3
Hospitales	41.1
Desconocido	0.6

La notificación desde el registro nominal de vacunas ha supuesto un incremento importante en la notificación de sospechas de reacciones adversas a vacunas y ha representado el 40% de las notificaciones recibidas.

La figura 2 muestra la distribución de las notificaciones de origen extrahospitalario según procedan de atención primaria o de oficinas de farmacia.

En las tablas 4 y 5 se relaciona el nº de notificaciones realizadas desde los centros de salud de atención primaria y desde centros hospitalarios públicos respectivamente.

Tabla 4.

Centros de Salud por Departamento	Nº notificac.
Vinarós (01)	2
Castellón (02)	18
La Plana (03)	4
Sagunto (04)	13
Valencia-Clinico (05)	18
Valencia-Arnau de Vilanova (06)	12
Valencia-La Fe (07)	13
Requena (08)	1
Consortio G ^a Valencia (09)	31
Valencia Dr. Peset (10)	35
La Ribera (11)	11
Gandia (12)	6
Dénia (13)	4
Xàtiva-Ontinyent (14)	18
Alcoi (15)	12
Vila-joiosa (16)	12
Alicante San Juan (17)	12
Elda (18)	14
Alicante (19)	16
Elche (20)	4
Orihuela (21)	9
Torreveija (22)	20

Tabla 5.

Centros hospitalarios	Nº notificac.
H. Comarcal Vinarós	1
H. Gral. Castellón	2
H. la Plana	2
H. Sagunto	9
H. Clínico Universitario	1
H. Arnau de Vilanova	5
H. Universitario La Fe	62
H. Requena	1
H. Consortio G ^a Universitario	3
H. Universitario Dr Peset	12
H. la Ribera de Alzira	14
H. Gandia "Francesc de Borja"	6
H. Dénia "Marina Alta o La Pedrera"	3
H. Xàtiva "Lluís Alcanyís"	9
H. Alcoi "Virgen de los Lirios"	3
H. La Vila Joiosa "Marina Baixa"	3
H. San Juan de Alicante	0
H. General de Elda "Virgen de la Salud"	19
H. General de Alicante	27
H. General Universitario de Elche	71

1.2. NOTIFICACIONES PROCEDENTES DE INDUSTRIA.

Se han recibido 206 notificaciones y 63 comunicaciones de información adicional procedentes de la industria farmacéutica. El 80% de las cuales fueron comunicadas a los titulares de autorización de comercialización desde el medio hospitalario.

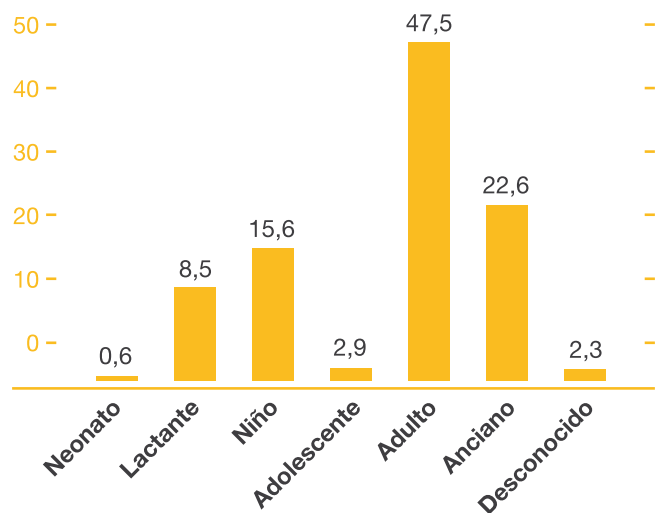
2. Datos de las Notificaciones recibidas

2.1. DATOS PACIENTES.

De los pacientes afectados por las reacciones adversas comunicadas, el 58.1% fueron del sexo femenino y el 41.7% del sexo masculino.

En la figura 3 se presenta la distribución por grupos de edad. El grupo de adultos (18-65 años) con 395 pacientes es el que presenta con mayor frecuencia reacciones adversas seguido de los ancianos con 188 casos.

Figura 3.



2.2. DATOS DE REACCIONES.

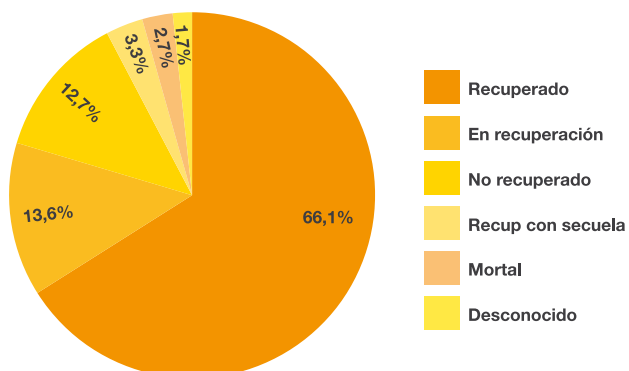
En la tabla 6 se presentan los datos globales de gravedad de las notificaciones recibidas. En el caso de las notificaciones recibidas a través de tarjeta amarilla el porcentaje de graves es de 17.4%. Las notificaciones realizadas por la industria farmacéutica son todas graves.

Tabla 6.

Gravedad	Nº notific.	%
Graves	312	37.5
No graves	520	62.5

En las 832 notificaciones se comunicaron 1805 reacciones adversas. En la figura 4 se presenta el desenlace de las mismas.

Figura 4. Desenlace



La distribución de los principales órganos y sistemas afectados de las reacciones adversas se relaciona en la tabla 8, donde se observa que los trastornos generales y en el lugar de aplicación son los que con mayor frecuencia aparecen.

Tabla 8.

Órgano / Sistema	%2008
T. generales y en zona aplicación	30.0
T. piel y anejos	14.2
T. gastrointestinales	9.3
S.nervioso	9.3
Psiquiátricos.	4.8
T. aparato urinario	4.2
Respiratorio	3.9
Músculo esquelético	3.1
Infecciones e infestaciones	2.3

