



## ARTÍCULO ESPECIAL

## Alertas sobre la seguridad de las quinolonas: ¿debemos modificar su prescripción en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*



### Warnings on the safety of quinolones: Should *Helicobacter pylori* treatment prescriptions be modified?

Adrian G. McNicholl<sup>a,b</sup> y Javier P. Gisbert<sup>a,b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa e Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Madrid, España

<sup>b</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España

<sup>c</sup> Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid, España

Recibido el 22 de febrero de 2019; aceptado el 2 de marzo de 2019

Disponible en Internet el 19 de mayo de 2019

A lo largo de 2018, la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de América (*Food and Drug Administration*, FDA)<sup>1</sup> y la Agencia Europea del Medicamento (*European Medicines Agency*, EMA)<sup>2</sup> publicaron nuevas alarmas sobre efectos adversos graves de las fluoroquinolonas. Por ello, tanto la FDA como la EMA exigieron un cambio de etiquetado de toda la clase antibiótica remarcando estos nuevos riesgos. Así mismo, desaconsejaron el uso de las fluoroquinolonas para la mayoría de infecciones leves y moderadas o en las que exista una alternativa terapéutica, restringiendo su uso exclusivamente a infecciones graves como neumonía, ántrax y peste, u otras infecciones no autolimitadas en las que el beneficio terapéutico supere los riesgos.

En este sentido, recientemente el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) europeo ha evaluado el impacto que las reacciones adversas incapacitantes, de duración prolongada y potencialmente irreversibles, que afectan a los sistemas nervioso y musculoesquelético podían ocasionar sobre la relación

beneficio-riesgo de este grupo farmacológico. Acorde con ello, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitía en octubre de 2018 una nota informativa en la que se recomendaba, entre otros: 1) no prescribir antibióticos quinolónicos ni fluoroquinolónicos para el tratamiento de infecciones leves o autolimitadas, y 2) utilizar quinolonas o fluoroquinolonas para el tratamiento de infecciones leves o moderadamente graves exclusivamente cuando otros antibióticos recomendados no resulten eficaces o no sean tolerados<sup>3</sup>.

Se ha planteado si esta alerta podría entrar, al menos parcialmente, en conflicto con varias opciones terapéuticas recomendadas actualmente como rescate tras el fracaso de uno o varios tratamientos para la erradicación de *Helicobacter pylori*<sup>4-6</sup>. En el caso concreto de España, estas recomendaciones fueron recientemente emitidas por la «IV Conferencia de consenso sobre el manejo de la infección por *H. pylori*», en la que el tratamiento de rescate con levofloxacino (junto con el tratamiento cuádruple con bismuto) se incluía como una de las dos opciones de rescate de elección<sup>4</sup>.

Obviamente compartimos plenamente la recomendación de las autoridades sanitarias de hacer un uso responsable de los antibióticos y la necesidad de llevar a cabo un análisis cuidadoso de las opciones terapéuticas disponibles y

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [javier.p.gisbert@gmail.com](mailto:javier.p.gisbert@gmail.com) (J.P. Gisbert).

de su relación riesgo-beneficio antes de prescribir cualquier fármaco. No obstante, nos gustaría recordar que *H. pylori* causa una infección crónica que puede desencadenar enfermedades graves como la úlcera péptica (eventualmente con complicaciones, como la hemorragia digestiva) y el cáncer gástrico, y que su tratamiento requiere el uso combinado de varios antibióticos. Por otra parte, las quinolonas, combinadas con otros antibióticos, desempeñan un papel relevante en el tratamiento de la infección por *H. pylori*, aunque es preciso destacar que las recomendaciones vigentes restringen el uso de estos fármacos exclusivamente como rescate tras el fracaso de otras combinaciones antibióticas.

Siguiendo las recomendaciones actuales de la mencionada Conferencia Española de Consenso<sup>4</sup>, los tratamientos de primera línea obtendrían eficacias iguales o superiores al 90%, lo que limitaría el uso de fluoroquinolonas a menos del 10% de los pacientes, sobre todo teniendo en cuenta que existen otros tratamientos de rescate recomendados, como el tratamiento cuádruple con inhibidor de la bomba de protones, sales de bismuto, tetraciclina y metronidazol. No olvidemos que estos pacientes refractarios tienen habitualmente resistencias múltiples a los antibióticos que se han empleado previamente, en especial a claritromicina y a metronidazol, lo que reduce considerablemente las alternativas terapéuticas<sup>7</sup>. Por tanto, teniendo en cuenta la escasez de opciones terapéuticas y los riesgos derivados de la infección por *H. pylori*, la pregunta que se plantea es si la frecuencia —y sobre todo la gravedad— de los efectos adversos de las quinolonas llevarían a desaconsejar su uso como tratamiento de rescate.

Afortunadamente, en España se han llevado a cabo algunos de los estudios más amplios en el mundo que han evaluado las quinolonas en el tratamiento de la infección por *H. pylori*. En 2013 se publicó un estudio multicéntrico español con la participación de 17 hospitales y 1.000 pacientes tratados con un inhibidor de la bomba de protones, levofloxacino (500 mg/12 h) y amoxicilina durante 10 días, y la tasa de efectos adversos fue del 20%; aunque el 2,4% de estos fueron clasificados como de alta intensidad, ninguno de ellos fue grave<sup>8</sup>. En 2015 se publicó una nueva serie española, también multicéntrica (250 pacientes), que sustituía el levofloxacino por moxifloxacino y alargaba la terapia a 14 días; aunque la incidencia de efectos adversos fue relativamente elevada (25%; 7,6% de intensidad alta), tampoco se comunicaron efectos secundarios graves<sup>9</sup>. También en 2015 se publicó un nuevo estudio multicéntrico español, que en esta ocasión evaluaba la adición de bismuto a la terapia triple tradicional con levofloxacino, alargando la duración a 14 días y disminuyendo la dosis diaria de levofloxacino a 500 mg una vez al día<sup>10</sup>. Los efectos adversos fueron frecuentes (47%), pero tampoco se evidenció ninguno grave. Finalmente, un metaanálisis reciente que ha evaluado la eficacia y la seguridad del tratamiento de rescate de *H. pylori* con quinolonas no ha identificado la aparición de efectos adversos graves en los estudios incluidos<sup>11</sup>.

El Registro Europeo del Manejo de *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg), un ambicioso proyecto liderado desde España en el que participan casi 300 hospitales de 27 países europeos y en el que se ha registrado la eficacia y la seguridad de más de 35.000 tratamientos erradicadores, constituye una magnífica fuente de información sobre el uso, la eficacia y la seguridad de los antibióticos usados en la erradicación de

*H. pylori*<sup>12</sup>. Los datos de este registro han sido presentados recientemente en diversos congresos europeos e incluyen actualmente un total de 3.589 tratamientos con quinolonas: la incidencia de efectos adversos fue del 25%, de los cuales solo el 0,4% fueron considerados graves (incluyendo principalmente diarreas con baja médica asociada y candidiasis vaginales).

En resumen, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en la práctica clínica, consideramos que, por el momento, no se deberían modificar las recomendaciones emitidas por la IV Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *H. pylori*<sup>4</sup>, así como por otros consensos internacionales<sup>5,6</sup>, respecto del uso de fluoroquinolonas como tratamiento de rescate tras el fracaso erradicador. Dicho esto, insistimos una vez más en la necesidad de hacer un uso responsable de todos los antibióticos —y de las quinolonas en particular—, de notificar todas las sospechas de reacciones adversas y de mantenernos atentos a las posibles comunicaciones sobre efectos adversos graves de estos fármacos por las autoridades sanitarias nacionales e internacionales.

## Conflicto de intereses

El Dr. Gisbert ha actuado como conferenciante o asesor, o ha recibido fondos de investigación, de MSD, Abbvie, Hospira, Pfizer, Kern Pharma, Biogen, Takeda, Janssen, Roche, Sandoz, Celgene, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Dr. Falk Pharma, Tillotts Pharma, Chiesi, Casen Fleet, Gebro Pharma, Otsuka Pharmaceutical, Vifor Pharma, Almirall, Nycomed, AstraZeneca, Casen Recordati, Mayoly, Allergan.

El Dr. McNicholl ha recibido retribución por actividades formativas de Allergan, MSD, Takeda y Nycomed, ha sido conferenciante para Allergan y Mayoly Spindler, y asesor de Mayoly Spindler.

## Bibliografía

1. FDA. FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes. Safety Announcement: Food and Drug Administration; 2018 07-10-2018.
2. EMA. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics: European Medicines Agency; 2018 16/11/2018.
3. AEMPS, 2018. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI\\_MUH\\_FV-14-2018-quinolonas-fluoroquinolonas.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI_MUH_FV-14-2018-quinolonas-fluoroquinolonas.pdf).
4. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X, et al. IV Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39:697–721.
5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66:6–30.
6. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto Consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology*. 2016;151:51–69.e14.
7. Kobayashi I, Saika T, Muraoka H, Murakami K, Fujioka T. *Helicobacter pylori* isolated from patients who later failed *H. pylori*

- eradication triple therapy readily develop resistance to clarithromycin. *J Med Microbiol.* 2006;55:737–40.
8. Gisbert JP, Perez-Aisa A, Bermejo F, Castro-Fernandez M, Almela P, Barrio J, et al. Second-line therapy with levofloxacin after failure of treatment to eradicate *Helicobacter pylori* infection: Time trends in a Spanish Multicenter Study of 1000 patients. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47:130–5.
  9. Gisbert JP, Romano M, Molina-Infante J, Lucendo AJ, Medina E, Modolell I, et al. Two-week, high-dose proton pump inhibitor, moxifloxacin triple *Helicobacter pylori* therapy after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Dig Liver Dis.* 2015;47:108–13.
  10. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, Solis-Munoz P, Bermejo F, Molina-Infante J, et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:768–75.
  11. Marin AC, Nyssen OP, McNicholl AG, Gisbert JP. Efficacy and safety of quinolone-containing rescue therapies after the failure of non-bismuth quadruple treatments for *Helicobacter pylori* eradication: Systematic review and meta-analysis. *Drugs.* 2017;77:765–76.
  12. McNicholl A, Nyssen O, Bordin D, Tepes B, Perez-Aisa A, Vaira D, et al. Pan-European Registry on *H. pylori* management (Hp-EuReg): First-line treatment use and efficacy trends from 2013 to 2018. *Helicobacter.* 2018;23:11 (Suppl 1).