



Nº 8156 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

## RESOLUCION DIRECTORAL

Lima, 07 de 07 del 2009

**VISTO:** el INFORME Nº 067-2008-DIGEMID-DAUM-FCEPI y FCVG-MINSA sobre la seguridad de FLUOROQUINOLONAS;

### CONSIDERANDO:

Que, el 08 de julio de 2008 la *Food and Drug Administration* (FDA) notificó a los comisionados de los medicamentos antimicrobianos de uso sistémico sobre la necesidad de añadir un recuadro negro de advertencias (*Black Box Warning*) a la información de prescripción para fluoroquinolonas sobre el mayor riesgo de desarrollar tendinitis y ruptura de tendón en pacientes que toman fluoroquinolonas, así como solicitar el desarrollo y distribución de una guía de medicamentos para pacientes con el fin de alertarles sobre posibles efectos secundarios;

Que, esta advertencia tiene como fin reforzar la actual información de alerta ya incluida en la información de prescripción de las fluoroquinolonas;

Que, todas las fluoroquinolonas se asocian con un mayor riesgo de tendinitis y rotura del tendón, aseguró durante una teleconferencia el Dr. Edward Cox, director de la Oficina de productos antimicrobianos del Centro para la evaluación e investigación de medicamentos de la FDA. "Este nuevo enunciado fortalecerá las advertencias existentes";

Que, este riesgo es aún mayor en las personas mayores de 60 años y en los receptores de trasplante de riñón, corazón, pulmón y cuando se usa terapia concomitante con esteroides. Los médicos deben advertir a los pacientes que a la primera señal de dolor del tendón, hinchazón o inflamación, deben dejar de tomar las fluoroquinolonas, evitar el ejercicio y el uso de la zona afectada y ponerse en contacto rápidamente con su médico con la finalidad de cambiar el tratamiento antimicrobiano no fluoroquinolona de drogas antimicrobianas;

Que, la selección de una fluoroquinolona para el tratamiento o prevención de una infección debe limitarse a las condiciones en las que se demuestre fuertes sospechas de que sean causados por bacterias;

Que, las tendinitis y rupturas tendinosas son efectos adversos conocidos de las quinolonas. Son un efecto de clase y se han descrito casos para todos los antibióticos de este grupo;

Que, en la mayoría de pacientes el tendón afectado es el de Aquiles, pero también se han descrito tendinitis de otras localizaciones. La afectación puede ser unilateral o bilateral; la ruptura suele ir precedida de tendinitis que se manifiesta en forma de dolor súbito en la zona del tendón, acompañado a veces, de otros síntomas





R.D. Nº 8156 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

inflamatorios locales e incapacidad funcional. Los síntomas pueden aparecer entre 2 y 42 días después del inicio del tratamiento, pero es más frecuente durante las primeras dos semanas y se resuelven en uno o dos meses. No obstante, se han descrito casos en los que la clínica aparece después de haber finalizado el tratamiento antibiótico. En algunos casos se requiere ingreso hospitalario y tratamiento quirúrgico;

Que, el mecanismo de producción de esta reacción adversa es desconocido. Se ha sugerido, no obstante, un mecanismo de toxicidad directa sobre las fibras de colágeno o cambios histopatológicos que serían consecuencia de un proceso isquémico. La edad avanzada, la insuficiencia renal y el uso concomitante de corticoides se han identificado como factores de riesgo. Se han publicado algunos estudios epidemiológicos que han intentado evaluar el riesgo de tendinopatías asociado al uso de las diferentes quinolonas;

Que, en AUSTRALIA, el programa de notificación espontánea ha reunido 112 casos de tendinopatías asociadas al uso de quinolonas; casi todas afectaban al tendón de Aquiles y 30 fueron rupturas. La quinolonas más frecuentemente implicada fue ciprofloxacino. También hubo casos asociados al uso de norfloxacino, gatifloxacino, enoxacino y moxifloxacino;

Que, en FRANCIA las notificaciones espontáneas de tendinitis por levofloxacino recibidas, motivaron que la Comisión Nacional de Farmacovigilancia de aquel país revisara el problema y se informara a los prescriptores de que con este fármaco se deben tener las mismas precauciones que con otras quinolonas, especialmente en pacientes de edad avanzada tratados con corticoides;

Que, en la Agencia Europea del Medicamento (EMA) anunció luego de la reunión de junio de 2008 del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), que se ha puesto en marcha una revisión del perfil de seguridad del antibiótico moxifloxacino, en las siguientes indicaciones: tratamiento de la sinusitis bacteriana, exacerbación de la bronquitis crónica. Esta revisión ha sido solicitada por el Reino Unido debido a la preocupación sobre la observación de que los beneficios de moxifloxacino no compensarían los riesgos en esas indicaciones;

Que, en un estudio de casos y controles de base poblacional realizado con la base de datos MediPlus del Reino Unido se analizó la asociación entre consumo de quinolonas y patología del tendón de Aquiles. La tasa de incidencia estimada fue de 7,2 por 1.000 pacientes/año. En comparación con los no usuarios, en los usuarios actuales de quinolonas se halló un riesgo de tendinopatía de Aquiles de 1,9 (IC95% 1,3-2,6); en usuarios de 60 años o más el riesgo fue de 3,2 (IC95% 2,1-4,9) y en estos pacientes todavía se incrementó más con el uso concomitante de corticoides (OR=6,2, IC95% 3,0-12,8). En los pacientes de 60 años o más se halló un riesgo superior en los usuarios actuales de ofloxacino (OR=11,5; IC95% 5,2-25,7) al de los usuarios de ciprofloxacino (OR=2,3; IC95% 1,4-4,0) y de norfloxacino (OR=1,8; IC95% 0,4-8,0);

Que, en un estudio de cohortes retrospectivo realizado con la *Integrated Primary Care Information (IPCI)* base de datos holandesa, se halló un riesgo de





R.D. N° 8156 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

tendinitis de Aquiles de 3,7 (IC95% 0,9-15,1) y de tendinitis de otras localizaciones de 1,3 (IC95% 0,4-4,7). La quinolonas para la que se halló un riesgo más elevado fue ofloxacino (RR=10,1; IC95% 2,2-46,0);

Que, según un estudio en los Países Bajos, se observó en el período comprendido entre 1991 y 1996 un gran aumento de rupturas no traumática de tendón y el uso de fluoroquinolona. Asumiendo un riesgo relativo de 1,5 a 10,0 para la ruptura del tendón durante el uso de fluoroquinolonas, y sólo el 0,5 al 7% del incremento de la ruptura no traumática del tendón pudo atribuirse al aumento del uso de fluoroquinolonas. El aumento en la incidencia de la ruptura no traumática del tendón en pacientes hospitalizados en los Países Bajos es probable que no se explique exclusivamente por el aumento del uso de las fluoroquinolonas;

Que, en otro estudio publicado en el 2001 en los países bajos, los informes sugieren que las fluoroquinolonas se asocian a trastornos de tendón y son más comunes en pacientes de más de 60 años de edad. Ofloxacino estuvo implicado con mayor frecuencia en relación con el número de recetas;

Que, la Constitución Política del Perú y la Ley General de Salud establecen que toda persona tiene derecho a la vida y a la protección de la salud; esto con la finalidad de evitar eventos serios o graves en nuestra población;

Estando a lo informado por la Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos de ésta Institución;

Con la visación del Equipo de Registro de Productos Farmacéuticos y el Área Legal de la Dirección de Autorizaciones Sanitarias; y,

De conformidad con lo dispuesto en el Decreto Supremo N° 013-2002-SA, Decreto Supremo N° 023-2005-SA, Ley N° 27657 Ley del Ministerio de Salud, Ley N° 26842 Ley General de Salud y Constitución Política del Perú;

#### SE RESUELVE:

**Artículo 1º.-** Disponer que todos los Titulares de Registros Sanitarios de los medicamentos registrados vigentes de uso sistémico con FLUOROQUINOLONAS (CIPROFLOXACINO, LEVOFLOXACINO, MOXIFLOXACINO, NORFLOXACINO OFLOXACINO, ESPARFLOXACINO, GATIFLOXACINO, PEFLOXACINO) deben modificar los insertos según los ítems siguientes:

#### ADVERTENCIAS:

- El dolor, la hinchazón, la inflamación y la rasgadura de tendones, como el de Aquiles, el hombro, la mano u otros, pueden tener lugar en pacientes que toman fluoroquinolonas. Los tendones son estructuras anatómicas que conectan los músculos a las articulaciones. Las señales y síntomas de ruptura de tendón pueden incluir un ruido seco o un chasquido en el área del tendón, hematomas después de una lesión en el área del tendón, incapacidad para mover el área afectada o para soportar peso.





R.D. N° 8156

SS/DIGEMID/DAS/ERPF

- Las rupturas del tendón de Aquiles relacionadas con las fluoroquinolonas son entre tres y cuatro veces más frecuentes que aquellas que suceden entre quienes no toman estos medicamentos.
- La ruptura de tendones puede tener lugar durante o después de haber tomado fluoroquinolonas. Se ha informado sobre casos de ruptura de tendones hasta varios meses después de completar el tratamiento con fluoroquinolonas.

#### PRECAUCIONES:

A los profesionales de la salud:

- Cuando prescriba una fluoroquinolonas a su paciente, advertir que ante la presentación de síntomas sugestivos de tendinopatía (dolor en los tendones, especialmente el tendón de Aquiles que es el más frecuentemente afectado) y debe suspender su administración. Recomendar el reposo de la extremidad afectada, así como realizar una consulta al traumatólogo.

A los pacientes:

- Las fluoroquinolonas son antimicrobianos que pueden producir eventos adversos como la ruptura de tendón, el que más frecuentemente se afecta es el tendón de Aquiles, pero puede producirse también en el tendón del hombro o manos (cualesquiera de las articulaciones), estos eventos adversos son entre tres y cuatro veces más frecuentes que aquellos que suceden entre quienes no toman estos medicamentos.
- Si durante o después del tratamiento el paciente presenta dolor, hinchazón, o rasgadura en alguna articulación, debe suspender el medicamento y consultar inmediatamente con su médico tratante.

**Artículo 2º.-** Disponer que en un plazo no mayor de treinta (30) días hábiles contados a partir del día siguiente de la publicación de la presente Resolución Directoral en la dirección electrónica <http://www.digemid.minsa.gob.pe> del portal de Internet de DIGEMID, los Titulares de los Registros Sanitarios efectúen las modificaciones señaladas en el Artículo 1º. El inserto remitido deberá ser modificado solo con la información requerida, considerando el resto de la información según lo último autorizado.

**REGISTRESE, COMUNIQUESE Y PUBLIQUESE**

FEGC/RPCH/AMR/SGA

MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE MEDICAMENTOS, INSUMOS Y DROGAS

Q.F. FERNANDO ELVIS GUZMAN CORAL  
Director Ejecutivo  
Dirección de Autorizaciones Sanitarias



[www.digemid.minsa.gob.pe](http://www.digemid.minsa.gob.pe)

Calle Coronel Odriozola N° 103 - 111  
San Isidro, Lima 27, Perú  
T(511) 422-9200