



Quinolonas en Pediatría

Fina Arés Álvarez^a, Rafael Martínez de la Ossa Sáenz-López^b, Santiago Alfayate Miguélez^c,
Grupo de Patología Infecciosa de la AEPap

Publicado en Internet:
12-junio-2017

Rafael Martínez de la Ossa Sáenz-López:
rafaossa@gmail.com

^aCS de Bueu. Pontevedra. España • ^bCS del Parador. Almería. España • ^cHospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

Resumen

Las quinolonas constituyen una familia de antibióticos bactericidas contra microorganismos grampositivos y gramnegativos, de amplio espectro. Sus características farmacodinámicas y farmacocinéticas han permitido tratar por vía oral infecciones que hasta la fecha solo se podían tratar con antibióticos parenterales. Son los antimicrobianos más ampliamente prescritos en la comunidad y este uso excesivo ha provocado un incremento de las resistencias bacterianas. En niños, el uso de las quinolonas está mucho más restringido debido a la asociación con la artropatía vista en animales jóvenes. Este documento pretende ofrecer una visión general de las quinolonas, dar a conocer sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, el espectro bacteriano que presentan, los posibles usos en Pediatría, tanto aquellos autorizados y recogidos en la ficha técnica como los posibles usos *off-label* recomendados en guías clínicas y consensos, así como los posibles efectos adversos en los niños. Además, pretende alertar sobre el abuso de estos antibióticos y recomendar un uso racional de los mismos, tanto en población adulta como infantil, reservándolos para pacientes con patología moderada-grave, en los que no existe otra alternativa válida.

Palabras clave:

- Quinolonas
- Uso racional de fármacos
 - Antibiótico
- Farmacocinética
- Farmacodinámica

Quinolones in Pediatrics

Abstract

Quinolones form part of a family of bactericidal wide spectrum antibiotics against Gram-positive and Gram-negative microorganisms. Its pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics made possible to treat oral infections, in which only be alternative of treatment with parenteral antibiotics. They are the most widely prescribed antimicrobials in the community and this excessive use has led to an increase in bacterial resistance. In children, the use of quinolones is much more restricted because of the fear of its association with arthropathy, seen in trials with young animals. Our purpose is to provide an overview of quinolones, show its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, the bacterial spectrum that presents, the possible uses in Pediatrics (authorized and collected in the technical data sheet, and the possible off-label uses recommended in clinical guidelines and consensuses), and the side effects in children. In addition, we pretend to alert of the abuse of these antibiotics and recommend their rational use, both in adult and children, for patients with moderate-severe pathology, in which there is no other valid alternative.

Key words:

- Quinolones
- Rational use of drugs
 - Antibiotics
- Pharmacokinetics
- Pharmacodynamic

Cómo citar este artículo: Arés Álvarez F, Martínez de la Ossa Sáenz-López R, Alfayate Miguélez S, Grupo de Patología Infecciosa de la AEPap. Quinolonas en Pediatría. Rev Pediatr Aten Primaria. 2017;19:e83-e92.

INTRODUCCIÓN

Las quinolonas constituyen una familia de antibióticos bactericidas contra microorganismos grampositivos y gramnegativos, de amplio espectro, que ha supuesto un importante avance en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Su mecanismo de acción, espectro antibacteriano y farmacocinética permiten tratar por vía oral infecciones que, de otra manera, solo podrían tratarse con antibióticos parenterales. En niños su uso está muy restringido, situación muy diferente en relación a los adultos, en los que son los antibióticos más ampliamente prescritos en la comunidad¹. En los últimos años se ha observado un aumento en el uso de fluoroquinolonas en los niños, que podría posibilitar el incremento de infecciones por gérmenes resistentes². Esta diferencia de uso con respecto a los adultos está relacionada con la asociación de artropatía en animales jóvenes y la exposición al ácido nalidíxico o al resto de quinolonas. Esto ha permitido controlar el abuso de esta familia de antibióticos en la población infantil, a pesar de que, probablemente, el riesgo de artropatía en niños esté sobredimensionado^{3,4}. Este documento pretende dar a conocer a los médicos en general y a los pediatras en particular las peculiaridades de este grupo de antibióticos en la población pediátrica, cuáles son las indicaciones aceptadas y recogidas en la ficha técnica y los posibles usos *off-label* recomendados en guías y consensos, de cara a conseguir un uso racional y responsable, limitando así el aumento y difusión de resistencias^{1,3}. Por lo tanto, deben quedar reservados para pacientes con patología moderada-severa, en los que no existe otra alternativa válida, y no deben ser utilizados en procesos no complicados, siendo excepcional su uso en Pediatría de Atención Primaria.

ESTRUCTURA QUÍMICA Y CLASIFICACIÓN

El ácido nalidíxico fue la primera quinolona sintetizada, como un subproducto, resultado de la síntesis de la cloroquina, en 1962⁵. Su uso se extendió durante décadas para el tratamiento de infecciones

del tracto urinario en niños a partir de los tres meses³.

Las quinolonas son antibacterianos sintéticos con una estructura química básica común (4-oxo-1,4-dihidroquinolina) y que de forma genérica se denominan 4-quinolonas. La incorporación de un grupo piperacínilo en posición 7 y un átomo de flúor en la posición 6 de su estructura, condujo al desarrollo de nuevos fármacos, las 6-fluoroquinolonas. Las nuevas fluoroquinolonas presentan mayor biodisponibilidad, menor unión a proteínas, y una vida media más prolongada en comparación con las anteriores^{5,6}. Su desarrollo cronológico, estructura química y espectro antimicrobiano han llevado a clasificarlas en cuatro generaciones^{6,7}:

- 1.ª generación: ácidos nalidíxico, pipemídico, oxolónico, piromídico, acroxacino, cinoxacino y rosoxacino. Su espectro antimicrobiano se restringe a los gramnegativos.
- 2.ª generación: norfloxacinó, ciprofloxacino, ofloxacino. Presentan mayor espectro antimicrobiano frente a gramnegativos, y con el ciprofloxacino se amplía su actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*.
- 3.ª generación (bi- y trifluorados): levofloxacino, tosufloxacino (no disponible en España), grepafloxacino y esparfloxacino (ambas retiradas del mercado). Mantienen las características de las anteriores y amplían su actividad contra bacterias grampositivas, atípicas y micobacterias^{3,6}.
- 4.ª generación (núcleo triazolyl-pyrrolidimyl C7): moxifloxacino, trovafloxacino (retirado por producir hepatopatía), gatifloxacino (uso oftálmico) y gemifloxacino (estos dos últimos no disponibles en España). Mejoran la biodisponibilidad oral y aumentan la actividad contra grampositivos y bacterias anaerobias^{2,3,6}.

MECANISMOS DE ACCIÓN

Las fluoroquinolonas son agentes bactericidas. Penetran a través del canal acuoso de las porinas, uniéndose e inactivando selectivamente las

topoisomerasas e impidiendo de esta forma el plegamiento de la doble hélice del ácido desoxirribonucleico (ADN).

En las bacterias gramnegativas se unen a aminoácidos de las α -hélice cercanas a la tirosina del centro activo de la topoisomerasa II o ADN-girasa, implicado en la rotura del ADN. En grampositivas, la principal diana es la topoisomerasa IV, impidiendo la separación de las dos hebras hijas del ADN.

En el proceso de acción de las quinolonas se forma un complejo quinolona-enzima-ADN que bloquea todo el progreso del sistema enzimático de replicación del ADN. Como resultado del daño sobre el ADN bacteriano, se produce la muerte celular tras cada replicación⁵⁻⁷.

El mecanismo más importante de resistencia es la alteración de su diana, en alguna de las subunidades de la ADN-girasa o de la topoisomerasa IV. La resistencia ocasionada por estas mutaciones se debe a una menor afinidad de la quinolona por dicho complejo^{6,7}. Otros mecanismos son la alteración de las porinas de la membrana y la sobreexpresión de bombas de expulsión activa^{3,6,7}.

La probabilidad de que las bacterias desarrollen ese tipo de resistencia a las quinolonas se relaciona con la intensidad y duración del tratamiento^{2,3,8,9}.

En algunas cepas de *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* y otras enterobacterias se ha descrito la resistencia codificada por plásmidos³. Aunque generalmente producen un bajo nivel de resistencia a quinolonas, en ocasiones puede provocar cepas altamente resistentes y hacer extensiva la resistencia a otros antibióticos^{6,7}.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Las características farmacocinéticas de las fluoroquinolonas proporcionan a este grupo una serie de ventajas que las hacen muy útiles en una amplia variedad de infecciones⁵. De esta manera destacan por:

- Tener una rápida absorción en el tracto gastrointestinal. La comida no afecta sustancialmente su absorción.

- Alcanzar concentraciones séricas pico en una o dos horas tras su administración, similares a las que se alcanzan tras la administración intravenosa, facilitando la terapia secuencial⁶.
- Presentar una gran biodisponibilidad, en casi todos los casos superior al 50%, con un amplio volumen de distribución a órganos y tejidos.
- Tener una cinética lineal.
- Presentar una baja unión a proteínas (20-40%) que, junto con su amplio volumen de distribución, proporciona una extensa distribución por tejidos y fluidos.
- La eliminación se produce sin cambios por la orina o tras cierto grado de metabolismo hepático para la mayoría de las quinolonas. El metabolismo hepático y la excreción biliar son, sin embargo, las principales rutas de eliminación del moxifloxacino⁷. Asimismo, se produce cierta excreción a través de la pared intestinal, lo que explicaría su eficacia en procesos diarreicos^{6,10}.
- Poseer una vida media plasmática que varía entre 1,5 y 17 horas. Las más recientes de vida media más larga permite dosificarlas una vez al día⁶.

Los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos son escasos en Pediatría, pero la información disponible indica que la edad^{5,7} y el estado de la enfermedad¹⁰ influyen en los mismos. El grado de madurez y desarrollo impactan en la exposición al fármaco y repercuten en las estrategias de dosificación⁵.

En neonatos los datos son limitados. Zhao *et al.*¹¹ identificaron diferentes factores que influían en la farmacocinética del ciprofloxacino en neonatos y niños menores de tres meses: edad gestacional, edad posnatal, peso, creatinina sérica y el uso de agentes inotrópicos.

Las quinolonas pueden presentar interacciones con otros fármacos. Su concentración puede reducirse entre un 25-90% si entre las 2-4 horas tras su administración se ingieren productos que contienen cationes, calcio, aluminio, magnesio, hierro o zinc, que pueden formar parte de antiácidos, suplementos nutricionales, minerales, complejos multivitamínicos o sucralfato^{6,12}.

Los datos farmacodinámicos indican que la actividad de las quinolonas depende de su concentración y además muestran un efecto postantibiótico entre tres y seis horas frente a estafilococos, algunas enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*^{6,13}.

Diferentes estudios han observado que la vida media de eliminación del ciprofloxacino en niños es significativamente más corta que en los adultos^{5,14}. Sin embargo, los lactantes mantienen una exposición más prolongada como resultado de un menor aclaramiento renal del fármaco¹¹. De manera que puede ser necesario, según la gravedad de la enfermedad, administrarlo con mayor frecuencia en niños, tres veces al día, mientras que en lactantes y adultos se recomienda dos veces al día¹⁴.

La absorción y distribución de levofloxacino no depende de la edad, pero sí influye sobre su vida media y aclaramiento⁵. Los menores de cinco años tienen un aclaramiento aproximadamente dos veces más rápido que los adultos, resultando en una disminución significativa de la exposición al medicamento. Esto explicaría por qué requieren una dosificación de dos veces al día para conseguir concentraciones asociadas con la misma efectividad clínica y seguridad que los adultos⁸.

También con el moxifloxacino en niños tratados por tuberculosis multirresistente se han encontrado concentraciones más bajas que las conseguidas en adultos con dosis estándar (Tabla 1), lo cual se atribuye a un incremento en la eliminación del fármaco en los niños⁸.

Por otra parte, la falta de formulaciones orales supone un inconveniente para el uso de las fluoroquinolonas por vía enteral¹⁵.

ESPECTRO DE ACTIVIDAD

Como ya hemos comentado, las quinolonas se caracterizan por un amplio espectro antibacteriano, especialmente las más recientes. Todas se caracterizan por ser activas frente a bacterias aerobias gramnegativas, particularmente *Enterobacteriaceae* y las más recientes amplían su actividad frente a grampositivos. La Tabla 2 resume la actividad antimicrobiana de las distintas generaciones.

EFFECTOS ADVERSOS

Desde el inicio del desarrollo de las quinolonas se observó la existencia de efectos adversos musculoesqueléticos en las articulaciones que soportan más peso en perros jóvenes de la raza Beagle expuestos al ácido pipemídico¹⁶. Desde entonces todas las quinolonas han sido evaluadas con respecto a estos efectos. La frecuencia y severidad de los mismos varía en función del fármaco y del animal, siendo el ácido nalidíxico el que con mayor frecuencia ocasionaba dicha patología⁵.

Se han realizado, en población pediátrica, amplias revisiones¹⁷⁻¹⁹ que sugieren que los eventos adversos musculoesqueléticos, si los hay, son transitorios

Tabla 1. Dosificación de fluoroquinolonas más importantes en Pediatría⁸

	Ciprofloxacino ^{a,b}	Levofloxacino	Moxifloxacino ^c
Oral	Niños ^d : 20-40 mg/kg/día, c/12 h (máximo 750 mg/dosis)	6 meses a 5 años: 15-20 mg/kg/día, c/12 h ≥ 5 años: 10 mg/kg/día, c/24 h Máximo: 500 mg (niños) y 1000 mg (adultos)	10 mg/k/día, c/24 h (máximo: 400 mg)
Parenteral	Neonatos ± 7,5-12,5 mg/kg/dosis c/12 h Niños 20-30 mg/kg/día c/12 h (máx. 400 mg/dosis)	Igual que por vía oral	

^aEn fibrosis quística se utilizarán las dosis más altas (máximo: 2000 mg/día, oral y 1200 mg/día, vía IV)⁴⁴.

^bAlgunos autores recomiendan 10-15 mg/kg/día, cada 12 h en lactantes⁸.

^cNo hay indicación de dosis en niños en la ficha técnica.

^dPor las características farmacocinéticas en niños de 1-5 años hay estudios que aconsejan cada 8 horas⁵.

Tabla 2. Actividad antimicrobiana⁷

Quinolonas	Fluorquinolonas		
	2.ª generación	3.ª generación	4.ª generación
<ul style="list-style-type: none"> Ácido nalidixico (v.o.) Ácido pipemídico (v.o.) 	<ul style="list-style-type: none"> Norfloxacino (v.o.) Ciprofloxacino^a (v.o., v.i.) Ofloxacino^a (v.o.) 	<ul style="list-style-type: none"> Levofloxacino^b (v.o., v.i.) Tosufloxacino^c (v.o.) 	<ul style="list-style-type: none"> Moxifloxacino (v.o., v.i.) Gemifloxacino^c (v.o.)
<ul style="list-style-type: none"> Gramnegativos: <i>E. coli</i>, <i>Proteus</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>Serratia</i>, <i>Citrobacter</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Gramnegativos: <i>Enterobacteriaceae</i>, <i>Pseudomonas spp.</i> Cocos gramnegativos: <i>Neisseria spp.</i>, <i>M. catarrhalis</i> Grampositivos: <i>S. aureus</i>, <i>S. epidermidis</i> Otros: <i>Acinetobacter</i>, <i>S. maltophilia</i>, <i>Chlamydia trachomatis</i>, <i>Mycobacterium spp.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Gramnegativos, incluyendo <i>Pseudomonas spp.</i> Grampositivos: <i>Streptococcus pyogenes</i> y neumococos resistentes a penicilina Patógenos atípicos Micobacterias 	<ul style="list-style-type: none"> Las anteriores Anaerobias: <i>Clostridium</i>, <i>Bacteroides</i> Grampositivos, incluyendo cepas de <i>S. pneumoniae</i> resistentes a penicilina, <i>S. aureus</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

v.i.: vía intravenosa; v.o.: vía oral.

^aLa de mayor actividad frente a *P. aeruginosa*.

^bEn otras clasificaciones es de 2.ª generación.

^cNo comercializada en España.

y autolimitados. Los más frecuentemente comunicados son las artralgias, siendo extremadamente raros los demás⁵ y, desde luego, menos frecuentes que en la población adulta. En el año 2011 la Academia Americana de Pediatría concluyó que “las quinolonas son razonablemente seguras” y esbozaba las condiciones en las que su uso podría estar justificado. Posteriormente nuevas revisiones sistemáticas^{1,5,11,19} han corroborado estos datos.

Se han postulado diversos mecanismos como posibles desencadenantes de estos efectos adversos, tales como la inhibición de la síntesis de colágeno y glicosaminoglicanos, la inhibición de la función mitocondrial que da como resultado la generación de radicales libres y el estrés oxidativo, la alteración de la función de la integrina $\beta 1$ ¹⁸ o la quelación de iones de magnesio¹⁷. Sin embargo, parece que existen diferencias entre la artropatía de los animales y de los humanos, tanto en la forma de aparición como en la edad¹⁷.

Otros efectos adversos descritos, relacionados con las fluoroquinolonas, y habitualmente extraídos de población adulta, son los gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), hepáticos, sanguíneos, cutáneos (fotosensibilidad), neurológicos (cefalea, ansiedad, neuropatía periférica) y cardíacos (alargamiento del QT). La prevalencia de los mismos es

diferente entre las distintas quinolonas y posiblemente menor en niños^{5,17}.

Ciprofloxacino

Se han realizado múltiples estudios y revisiones retrospectivas y prospectivas sobre el uso del ciprofloxacino en pacientes con fibrosis quística²⁰ y en otros grupos sin esa patología, sin encontrar un aumento de la incidencia de efectos adversos musculoesqueléticos^{20,21}. Igualmente, se han realizado estudios en recién nacidos con resultados similares²². Otros estudios y revisiones sistemáticas encuentran una incidencia de artralgias del 1,5-3,8%. Los autores señalan que las artralgias fueron leves o moderadas, autolimitadas y desaparecen tras suspenderse el tratamiento^{5,17,23}. Tampoco se ha encontrado repercusión en el crecimiento tras un seguimiento de 50 meses¹⁷.

Levofloxacino

Existen discrepancias también para levofloxacino, no encontrando diferencias en el perfil de seguridad con otros antibióticos²⁴ mientras que otros autores describen una mayor afectación a nivel musculoesquelético, siendo el dolor articular el efecto adverso más frecuentemente encontrado²⁵.

No hubo datos de asociación con cualquier alteración o afectación del crecimiento^{25,26}.

Moxifloxacin

El riesgo de artropatía con moxifloxacin no puede estimarse adecuadamente, ya que la evidencia es limitada. En algunos casos de niños tratados con moxifloxacin por tuberculosis multirresistente a dosis de 10 mg/kg (Tabla 1) no se encontraron efectos adversos⁵.

INDICACIONES

Usos aprobados por autoridades sanitarias (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios)

Ciprofloxacino¹² en niños y adolescentes:

- Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística causada por *Pseudomonas aeruginosa*.
- Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis.
- Carbunco por inhalación: como profilaxis post-exposición y como tratamiento curativo.
- Infecciones graves en niños y adolescentes cuando se considere necesario.

El tratamiento en estos casos deberá iniciarlo únicamente un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la fibrosis quística y/o de las infecciones graves en niños y adolescentes.

Levofloxacino²⁷ y moxifloxacin²⁸:

- No hay indicación pediátrica en las fichas técnicas de estos fármacos. Explícitamente lo contraindica en niños y adolescentes en crecimiento.
- No se ha establecido la eficacia y seguridad en niños y adolescentes.

Indicaciones off-label aceptadas en guías de práctica clínica, consensos y protocolos

En los últimos años se han publicado algunas guías de práctica clínica y consensos que recogen, para casos excepcionales, el uso de quinolonas. Levofloxacino para pacientes con fibrosis quística y/o

alérgicos con anafilaxia a penicilinas con neumonía y en estos mismos pacientes en otitis media aguda y sinusitis en caso de fracaso con macrólidos²⁹⁻³¹.

- Infección osteoarticular³²: el último consenso nacional recomienda levofloxacino o ciprofloxacino en infecciones osteoarticulares por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y/o alergia grave a β -lactámicos, si no es posible la utilización de clindamicina y TMP.
- Adenitis por micobacterias no tuberculosas³³: ciprofloxacino asociado a macrólido como una posible opción del tratamiento médico.
- Tuberculosis (TBC)³⁴: levofloxacino y moxifloxacin como alternativa en el tratamiento de la TBC en caso de: resistencia a rifampicina, en TBC multirresistente y como fármaco de segunda línea en caso de toxicidad.
- La Organización Mundial de la Salud, en su guía de práctica clínica sobre TBC multirresistente de 2011, recoge al levofloxacino, moxifloxacin y gatifloxacino como fármacos en regímenes de segunda línea^{5,35}.

Indicaciones en EE. UU.

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE. UU. y la Academia Americana de Pediatría (AAP) mantienen unas indicaciones similares a las europeas^{2,3,5}:

- FDA⁵:
 - Ciprofloxacino: ántrax inhalado, infección del tracto urinario (ITU) complicada y pielonefritis causada por *E. coli*, profilaxis post-exposición de ántrax inhalado.
 - Levofloxacino: profilaxis post-exposición de ántrax inhalado.
- Off-label:
 - Ciprofloxacino: infección por *P. aeruginosa* u otras infecciones por gramnegativos multirresistentes; gastroenteritis aguda por *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *E. coli* y *Campylobacter spp.*

- Levofloxacin: infección por *P. aeruginosa* u otras infecciones por gramnegativos multi-resistentes.
- Moxifloxacin: población pediátrica de más edad.
- La AAP^{2,3} indica que las circunstancias en las que las fluoroquinolonas pueden ser útiles incluyen aquellas en las que la infección es causada por patógenos resistentes a múltiples fármacos para los que no hay alternativa segura y eficaz; o bien para aquellas en las que la terapia parenteral no es factible y ningún otro agente oral eficaz está disponible. Los usos adecuados se deben limitar a los siguientes:
 - Exposición a *Bacillus anthracis* en aerosol para disminuir la incidencia o progresión de la enfermedad.
 - ITU por *P. aeruginosa* u otras bacterias gramnegativas resistentes a múltiples fármacos.
 - Otitis media supurativa crónica o la otitis externa maligna causadas por *P. aeruginosa*.
 - Osteomielitis aguda o crónica u osteocondritis causada por *P. aeruginosa* (no para la profilaxis de las heridas por punción de uñas de los pies).
 - Exacerbación de la enfermedad pulmonar en los pacientes con fibrosis quística colonizados por *P. aeruginosa* y que pueda tratarse de forma ambulatoria.
 - Infecciones por micobacterias sensibles en las condiciones arriba mencionadas.
 - Infecciones bacterianas gramnegativas en huéspedes inmunocomprometidos, en las que se desea la terapia oral o presentan resistencias a agentes alternativos.
 - Infección del tracto gastrointestinal causada por especies resistentes a múltiples fármacos: *Shigella*, especies de *Salmonella*, *Vibrio cholerae* o *C. jejuni*.
 - Sepsis confirmada o meningitis bacteriana atribuible a los organismos con resistencia

in vitro a los agentes autorizados o en los lactantes inmunodeprimidos y niños en los que la terapia parenteral con otros agentes antimicrobianos apropiados ha fallado.

- Infecciones graves atribuibles al agente patógeno sensible a fluoroquinolonas en niños con alergia grave a los agentes alternativos.

Recientemente, la AAP ha publicado un documento actualizando dichas recomendaciones, con escasos cambios respecto a lo anteriormente expuesto³⁶.

Otras posibles indicaciones

Neutropenia febril y ciprofloxacino o levofloxacin^{5,14,37-39}.

QUINOLONAS DE USO TÓPICO

Actualmente en España disponemos de ciprofloxacino para uso óptico y oftálmico y de moxifloxacin para uso oftálmico para el tratamiento de conjuntivitis y otitis externa u otorrea asociada a tubos de timpanostomía⁴⁰⁻⁴⁴.

Los efectos secundarios suelen ser transitorios, leves y locales (irritación local, eccema, prurito, parestesia, disgeusia).

CONCLUSIONES

Las quinolonas constituyen una familia de antibióticos bactericidas contra microorganismos grampositivos y gramnegativos, de amplio espectro, que han supuesto un importante avance en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Su mecanismo de acción, espectro antibacteriano y farmacocinética permiten tratar por vía oral infecciones que de otra manera solo podrían tratarse con antibióticos parenterales. Posiblemente el riesgo de artropatía descrita en animales jóvenes, aunque parece sobredimensionado, ha permitido controlar el abuso de esta familia de antibióticos en la población

infantil. Con el fin de limitar el aumento y difusión de resistencias, se recomienda un uso juicioso y apropiado de esta clase de fármacos, por lo que el uso de fluoroquinolonas en niños o adolescentes solo se justificaría en circunstancias especiales, en las que la infección es causada por un patógeno multirresistente y/o no existen alternativas efectivas y seguras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hersh AL, Gerber JS, Hicks LA, Pavia AT. Lessons Learned in antibiotic stewardship: fluoroquinolone use in Pediatrics. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2015;4:57-9.
2. Committee on Infectious Diseases. The use of systemic fluoroquinolones. *Pediatrics.* 2006;118:1287-92.
3. Bradley JS, Jackson MA; Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics.* 2011;128:e1034-45.
4. Danés I, Arnau JM. ¿Es segura la administración de quinolonas en la edad pediátrica? *Med Clin (Barc).* 2001;117:676-7.
5. Patel K, Goldman JL. Safety concerns surrounding quinolone use in children. *J Clin Pharmacol.* 2016; 56:1060-75.
6. Alós JI. Quinolonas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21:261-8.
7. Hooper DC. Fluoroquinolones. En: UpToDate [en línea] [consultado el 08/06/2017]. Disponible en www.uptodate.com/contents/fluoroquinolones
8. Principi N, Esposito S. Appropriate use of fluoroquinolones in children. *Int J Antimicrob Agents.* 2015; 45:341-6.
9. Felsenstein S, Orgel E, Rushing T, Fu C, Hoffman JA. Clinical and microbiologic outcomes of quinolone prophylaxis in children with acute myeloid leukemia. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34:e78-84.
10. Thuo N, Ungphakorn W, Karisa J. Dosing regimens of oral ciprofloxacin for children with severe malnutrition: a population pharmacokinetic study with Monte Carlo simulation. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:2336-45.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

ABREVIATURAS

AAP: Academia Americana de Pediatría • **ADN:** ácido desoxirribonucleico • **FDA:** Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. • **ITU:** infección del tracto urinario • **TBC:** tuberculosis.

11. Zhao W, Hill H, Le Guellec C, Neal T, Mahoney S, Paulus S, et al. Population pharmacokinetics of ciprofloxacin in neonates and young infants less than three months of age. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:6572-80.
12. Ciprofloxacino. Ficha técnica ciprofloxacino alter 750 mg comprimidos recubiertos con película EFG. En: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [en línea] [consultado el 08/06/2017]. Disponible en www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/62486/FichaTecnica_62486.html
13. Jensen P, Briaies A, Brochmann RP, Wang H, Kragh KN, Kolpen M, et al. Formation of hydroxyl radicals contributes to the bactericidal activity of ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Pathog Dis.* 2014;70:440-3.
14. Bacci C, Galli L, de Martino M, Chiappini, E. Fluoroquinolones in children: update of the literature. *J Chemother.* 2015;27:257-65.
15. Lajoinie A, Valla FV, Kassai B; EREMI Group. Risk of medication error administering ciprofloxacin oral suspension in children. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015; 71:769-70.
16. Ingham BB, Brentnall DW, Dale EA, McFadzean JA. Arthropathy induced by antibacterial fused N-alkyl-4-pyridone-3-carboxylic acids. *Toxicol Lett.* 1977;1:21.
17. Adefurin A, Sammons H, Jacqz-Aigrain E, Choonara I. Ciprofloxacin safety in paediatrics: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2011;96:874-80.
18. Sendzik J, Lode H, Stahlmann R. Quinolone-induced arthropathy: an update focusing on new mechanistic and clinical data. *Int J Antimicrob Agents.* 2009; 33:194-200.

19. Sung L, Manji A, Beyene J, Dupuis LL, Alexander S, Phillips R, *et al.* Fluoroquinolones in children with fever and neutropenia. A systematic review of prospective trials. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:431-5.
20. Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, Khan U, Kulich M, Kronmal R, *et al.* Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011;165:847-56.
21. Chuen YL, Duffy C, Gerbino PG, Stryker S, Noel GJ. Tendon or joint disorders in children after treatment with fluoroquinolones or azithromycin. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:525-9.
22. Kaguelidou F, Turner MA, Choonara I, Jacqz-Aigrain E. Ciprofloxacin use in neonates: a systematic review of the literature. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:e29-37.
23. Chalumeau M, Tonnelier S, D'Athis P, Tréluyer JM, Gendrel D, Bréart G, *et al.* Fluoroquinolone safety in pediatric patients: a prospective, multicenter, comparative cohort study in France. *Pediatrics.* 2003;111: e714-9.
24. Bradley JS, Arguedas A, Blumer JL, Sáez-Llorens X, Melkote R, Noel GJ. Comparative study of levofloxacin in the treatment of children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26: 868-78.
25. Noel GJ, Bradley JS, Kauffman RE, Duffy CM, Gerbino PG, Arguedas A, *et al.* Comparative safety profile of levofloxacin in 2523 children with a focus on four specific musculoskeletal disorders. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:879-91.
26. Bradley JS, Kauffman RE, Balis DA, Duffy CM, Gerbino PG, Maldonado SD, *et al.* Assessment of musculoskeletal toxicity 5 years after therapy with levofloxacin. *Pediatrics.* 2014;134:e146-53.
27. Levofloxacino. Ficha técnica Asey 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG. En: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [en línea] [consultado el 08/06/2017]. Disponible en www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/70906/FT_70906.pdf
28. Moxifloxacino. Ficha técnica Actira 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG. En: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [en línea] [consultado el 08/06/2017]. Disponible en www.aemps.gob.es/cima/doctype/ft/78761/Ficha_Tecnica_78761.html
29. Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Tagarro García A, Escribano Montaner A, Figuerola Mulet J, García García JJ, *et al.* Neumonía adquirida en la comunidad: tratamiento de los casos complicados y en situaciones especiales. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y de Neumología Pediátrica (SENP). *An Pediatr (Barc).* 2015;83:217.e1.
30. Del Castillo Martín F, Baquero Artigao F, de la Calle Cabrera, López Robles MV, Ruiz Canela J, Alfayate Miguelez S, *et al.* Documento de consenso sobre etiología, diagnóstico y tratamiento de la otitis media aguda. *An Pediatr (Barc).* 2012;77:345.e1.
31. Martínez Campos L, Albañil Ballesteros R, de la Flor Bru J, Piñero Pérez R, Cervera J, Baquero Artigao F, *et al.* Documento de consenso sobre etiología, diagnóstico y tratamiento de la sinusitis. *An Pediatr (Barc).* 2013;79:330.e1.
32. Saavedra-Lozano J, Calvo C, Huguet Carol R, Rodrigo C, Núñez E, Obando I, *et al.* Documento de consenso SEIP-SERPE-SEOP sobre el tratamiento de la osteomielitis aguda y artritis séptica no complicadas. *An Pediatr (Barc).* 2015;82:273.e1.
33. Núñez Cuadros E, Baquero Artigao F; Grupo de trabajo sobre infección por micobacterias no tuberculosas de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y tratamiento de las adenitis por micobacterias no tuberculosas. *An Pediatr (Barc).* 2012;77:208.e1.
34. Mellado Peña MJ, Baquero Artigao F, Moreno Pérez F. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre la tuberculosis resistente a fármacos. *An Pediatr (Barc).* 2009;71:447-58.
35. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. En: Organización Mundial de la Salud [en línea] [consultado el 08/06/2017]. Disponible en http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44597/1/9789241501583_eng.pdf
36. Jackson MA, Schutze GE, AAP Committee On Infectious Diseases. The Use of Systemic and Topical Fluoroquinolones. *Pediatrics.* 2016;138:e20162706.
37. Greifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, *et al.* Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e56-93.

38. Noguera Julián A, Saavedra Lozano J, Núñez Cuadros E. *Infectología Pediátrica Avanzada*. SEIP. Barcelona: Panamericana, 2014.
39. Laoprasopwattana K, Khwanna T, Suwankeeree P, Sujjanunt T, Tunyapanit W, Chelae S. Ciprofloxacin reduces occurrence of fever in children with acute leukemia who develop neutropenia during chemotherapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:e94-8.
40. Ciprofloxacin. Ficha técnica Ciflot 1,2 mg/0,4 ml gotas óticas en solución. En: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [en línea] [consultado el 08/06/2017]. Disponible en www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/67924/FT_67924.pdf
41. Ciprofloxacin. Ficha técnica Oftacilox 3 mg/ml colirio en solución. En: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [en línea] [consultado el 08/06/2017]. Disponible en www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/60608/P_60608.pdf
42. Ciprofloxacin. Ficha técnica Oftacilox 3 mg/g pomada oftálmica. En: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [en línea] [consultado el 08/06/2017]. Disponible en www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/64904/FichaTecnica_64904.html
43. Moxifloxacin. Ficha técnica Vigamox 5 mg/ml colirio en solución. En: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [en línea] [consultado el 08/06/2017]. Disponible en www.aemps.gob.es/cima/dohtml/p/71576/Prospecto_71576.html
44. Moraga Llop FA, Cabañas Poy MJ. *Guía de antiinfecciosos en Pediatría*. 8.ª edición. Madrid: Ergon; 2014.