

Uso de fluoroquinolonas en niños

González Saldaña N.*, Gómez Toscano V.**

*Jefe del Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría.

**Infectólogo Pediatra, Médico Adscrito al Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia:

Insurgentes Sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco, Deleg. Coyoacán, C.P. 04530. México, D.F.

RESUMEN

En este artículo se hace una revisión de las características de las quinolonas, indicaciones, efectos colaterales y restricciones.

Si bien durante algunos años se limitó su empleo en niños porque se pensaba que afectaban el cartilago de crecimiento, en general se puede considerar que son bien toleradas y seguras, permitiendo su uso a nivel hospitalario y extrahospitalario. Sin embargo, se deben utilizar en situaciones graves y no de manera rutinaria en infecciones leves.

Palabras clave: Quinolonas, fluoroquinolonas.

ABSTRACT

In this text we make a review of the main characteristics of quinolones, their indications, adverse effects and restrictions.

Even though quinolones were not used at all in children during some years because it was thought that they affected the growth cartilage, in general it can be considered that they are well tolerated and secure, allowing their use in and out the hospital. Although, they must be used in threatening situations and not routinely in mild infections.

Keywords: Quinolones, fluoroquinolones.

En 1962 se introdujo la primera quinolona, el ácido nalidíxico, derivado de la cloroquina (antimalárico). Hacia finales de los 70's, se realizaron modificaciones estructurales en el núcleo de la molécula de la 4-quinolona y cadenas laterales (Fig 1). Desde mediados de los 80's se han usado en niños, especialmente ciprofloxacino.^{1,2,3}

Aunque las primeras quinolonas eran efectivas sólo en el tracto genitourinario y gastrointestinal y sólo tenían actividad contra aerobios gram negativos, las quinolonas que se desarrollaron posteriormente tienen un rol en el tratamiento de infecciones intraabdominales, y por *Pseudomonas* en los pacientes con fibrosis quística, gracias a su mayor espectro de actividad.⁴

Historia

Las quinolonas constituyen un grupo importante de antibióticos usados en adultos, gracias a su espectro, penetración tisular y administración vía oral.^{3,5}

Se encontró artropatía y toxicidad de articulación/cartilago en animales jóvenes posterior a su uso, la cual fue especie y dosis específica (los caninos tuvieron la máxima incidencia de artralgias). Esto contraindicó al inicio las quinolonas

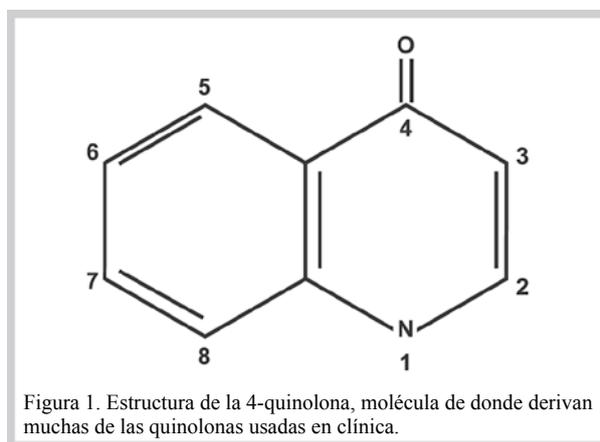


Figura 1. Estructura de la 4-quinolona, molécula de donde derivan muchas de las quinolonas usadas en clínica.

Tomado de Q. Alós JI. Quinolonas. *Enferm Infecc Microbiol Clín.* 2009; 27 (5): 290-297.

en niños, pero no hay evidencia de artropatía ni anomalías óseas en este grupo de pacientes.^{3,6}

A pesar de las precauciones de su uso y de ser segunda línea de antibióticos en niños, su prescripción ha incrementado. Así pues, se han usado exitosamente tanto en otitis media crónica complicada, como en inmunocomprometidos y en

infectados por gram negativos multirresistentes (incluyendo infecciones neonatales y por *Salmonella* y *Shigella*).⁵

La principal preocupación es el desarrollo de resistencias bacterianas, un ejemplo es la emergencia mundial de neumococo con sensibilidad reducida a fluoroquinolonas.⁵

Mecanismo de acción y resistencia

Las quinolonas actúan inhibiendo topoisomerasas indispensables en la síntesis de DNA y probablemente por fragmentación del DNA cromosómico. Tienen una actividad bactericida rápida que depende de la concentración. Su espectro se ha ido ampliando, sobre todo desde la introducción de un átomo de flúor en la posición 6 (fluoroquinolonas). Los mecanismos de resistencia están dados ya sea por mutación enzimática, reducción de su concentración intracelular mediante bombas de flujo o porinas, o resistencia transferible por plásmidos.^{1,2}

Clasificación por generaciones y espectro de actividad

1^a: Ácido nalidíxico, ácido pipernídico y cinoxacino (descontinuada). Son activos contra gram negativos

aerobios, muy poco contra gram positivos aerobios o anaerobios.

2^a: Norfloxacin, ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino y lomefloxacino (descontinuada). Son las fluoroquinolonas originales, tienen mejor actividad contra gram negativos y moderada contra gram positivos. El ciprofloxacino es el agente más activo contra *Pseudomonas*.

3^a: Gatifloxacino, sparfloxacino (descontinuada) y grepafloxacino (descontinuada). Son más activos contra gram positivos, especialmente neumococo y anaerobios, comparados con agentes de 1^a y 2^a generación.

4^a: Moxifloxacino, gemifloxacino, garenoxacino (no aprobada) y trovafloxacino (descontinuada). Son los más potentes contra neumococo y anaerobios.^{1,2,7}

A continuación se muestra una tabla con la actividad in vitro de las principales quinolonas frente a varios de los patógenos más importantes en la clínica:

	CMI ₉₀ (mg/l)					
	Ácido nalidíxico	Norfloxacino	Ciprofloxacino	Ofloxacino	Levofloxacilino	Moxifloxacino
<i>Escherichia coli</i>	>32	>16	>4	>8	>8	>4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>32	>16	>4	>8	>8	>4
<i>Proteus mirabilis</i>	>32	>16	>4	>8	>8	>4
<i>Proteus vulgaris</i>	8	0.12	0.06	0.25	0.12	0.25
<i>Enterobacter cloacae</i>	8	0.25	0.12	0.25	0.25	0.25
<i>Citrobacter freundii</i>	8	0.5	0.12	0.5	0.25	0.5
<i>Morganella morganii</i>	>32	>16	>4	>8	>8	>4
<i>Serratia marcescens</i>	>32	2	0.5	1	1	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>32	>16	>4	>8	>8	>4
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	0.06	0.03	0.03	0.03	0.03
<i>Campylobacter jejuni</i>	>32	>16	>4	>8	>8	>4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4	0.5	0.12	0.25	0.12	0.12
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	>32	>16	>1	>2	>2	>4
<i>Neisseria meningitidis</i>	1	0.03	0.015	0.03	0.03	0.06
<i>Staphylococcus aureus</i>	>32	>16	>4	>4	>4	>2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	>32	16	2	2	1	0.12
<i>Enterococcus faecalis</i>	>32	>16	>4	>8	>8	>4
<i>Chlamydia trachomatis</i>	>16	16	2	1	0.5	0.25
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	-	-	1	1	0.5	0.25
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-	8	2	1	1	0.25
<i>Legionella</i>	1	0.5	0.12	0.12	0.06	0.06
<i>Bacteroides fragilis</i>	>16	>16	16	8	8	1

Tomado de Q. Alós JI. Quinolonas. *Enferm Infecc Microbiol Clín.* 2009; 27 (5): 290-297.

Farmacocinética y farmacodinamia

Tienen buena y rápida absorción oral; su biodisponibilidad es de buena a excelente (>50%-100%); alcanzan valores máximos en 1-2h; tienen alto volumen de distribución (1-4 L/kg), alcanzando altas concentraciones intracelulares. Su concentración en tejido prostático, bilis, pulmón, neutrófilos y macrófagos es mayor a la sérica aunque su concentración en saliva, secreciones bronquiales y fluido prostático es menor que en suero, de hecho en líquido cefalorraquídeo es menor a la mitad de la sérica. Poseen efecto postantibiótico de 3-6 h en estafilococos, algunas enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*. Hay quinolonas que se eliminan vía renal como el ácido pipernídico, ofloxacino y levofloxacino; otras como el moxifloxacino que no se eliminan vía renal; y otras como el norfloxacino y el ciprofloxacino que se eliminan por ambas vías.¹

Interacciones con otros fármacos

Disminuyen su concentración (25-90%) con antiácidos, suplementos nutricionales, minerales, multivitamínicos o sucralfato.¹ Incrementan el efecto anticoagulante de warfarina, los valores de cafeína, ciclosporina, teofilina, el riesgo de crisis convulsivas con AINEs, y de hipo o hiperglucemia con hipoglucemiantes orales o insulina.¹

Usos en niños

Se ha descrito su uso en infecciones por *Pseudomonas* en fibrosis quística, en infección de vías urinarias complicadas y no complicadas, infecciones gastrointestinales invasivas severas: salmonelosis/shigelosis (gatifloxacino y ciprofloxacino con eficacia similar), tratamiento y profilaxis de infecciones de sistema nervioso central, septicemia y en otitis media crónica supurada.⁸

En el caso del paciente con neutropenia y fiebre, hay cierta experiencia para bajo riesgo pero es desconocida para alto riesgo. Se ha descrito un riesgo de falla terapéutica de 17%, aunque en general tienen buen pronóstico y seguridad a corto plazo.⁹

En el caso de fiebre tifoidea, se ha reportado menor falla que cloranfenicol, cotrimoxazol, amoxicilina y ampicilina; de hecho pueden ser superiores a otros tratamientos alternativos (ceftriaxona, azitromicina) en algunas áreas (de acuerdo al patrón de resistencia local).¹⁰ Aunque el ofloxacino es menos eficaz que la azitromicina en poblaciones con fiebre tifoidea multirresistente, el gatifloxacino es aún efectivo donde ya hay resistencia a quinolonas antiguas y a cefalosporinas de 3ª generación.¹⁰

En general se puede decir que el uso de fluoroquinolonas en niños está justificado cuando la infección está causada por un patógeno multirresistente para el cual no hay alternativa segura y eficaz; o cuando es la opción preferida (fluoroquinolona tópica en tratamiento de otorrea asociada a tubos de timpanostomía) o alternativa al tratamiento estándar debido a resistencia, toxicidad o penetración a tejidos, o en las indicaciones mencionadas.¹¹

Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, trastornos del tracto gastrointestinal superior y efectos sobre el sistema nervioso central, como cefalea, insomnio y mareo. Varias quinolonas (ciprofloxacino, norfloxacino y levofloxacino) se han asociado a daños en tendones, principalmente en el tendón de Aquiles, por un mecanismo no bien conocido; se pueden manifestar como tendinitis o ruptura del tendón, aunque es muy baja la incidencia en población sana, especialmente en niños.³ Son infrecuentes efectos neurotóxicos graves como alucinaciones, depresión y reacciones psicóticas. Otro efecto adverso es el alargamiento del QT corregido. Raramente requieren la suspensión del tratamiento.¹

Contraindicaciones

Están contraindicadas en embarazadas y mujeres lactando, ya que atraviesan la placenta y se les ha encontrado en la leche materna.⁴

Perspectivas a futuro

Es difícil predecir el futuro de las quinolonas. Sin embargo, se prevén modificaciones que favorezcan compuestos más valiosos. Así, nuevas formulaciones podrán tener mayor potencia, en especial contra estafilococos y enterococos, mejor penetración al sistema nervioso central y líquido cefalorraquídeo, mejor actividad contra anaerobios, mayor actividad contra micobacterias y *Stenotrophomonas*, *Pseudomonas* y *Alcaligenes*; mayor actividad para enfermedad de Lyme, malaria, nocardiosis, toxoplasmosis, Pneumocystosis, leishmaniasis, disminución de interacciones con otros fármacos, y mejor tolerancia con menor incidencia de eventos adversos y toxicidad.^{7, 12}

Conclusiones

- Las fluoroquinolonas son seguras para su uso en niños.
- El daño al cartílago se ha reportado sólo en animales de experimentación.
- Pueden ser usadas en infecciones graves que pongan en peligro la vida del niño.
- Nunca deben ser usadas de manera rutinaria en infecciones leves.

Referencias:

1. Alós JI. Quinolonas. *Enferm Infecc Microbiol Clín.* 2009; 27 (5): 290-297.
2. Bolon MK. The Newer Fluoroquinolones. *Med Clin N Am.* 2011; 95: 793-817.
3. Schaad UB. Fluoroquinolone Antibiotics in Infants and Children. *Infect Dis Clin N Am.* 2005; 19: 617-628.
4. Walker RC. The Fluoroquinolones. *Mayo Clin Proc.* 1999; 74: 1030-1037.
5. Leibovitz E. The use of fluoroquinolones in children. *Curr Opin Pediatr.* 2006; 18: 64-70.
6. Grady R. Safety profile of quinolone antibiotics in the pediatric population. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22: 1128-1132.
7. Andriole V. The Quinolones: Past, Present and Future. *Clin Inf Dis.* 2005; 41: S113-S119.
8. Alghasham A, et al. Clinical Use of Fluoroquinolones in Children. *Ann Pharmacother.* 2000; 34: 347-359.
9. Sung L. Fluoroquinolones in Children With Fever and Neutropenia: A Systematic Review of Prospective Trials. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31: 431-435.
10. Effa EE, et al. Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever) (Review). *Coch Collab.* 2012; 1.
11. Bradley JS, et al. The Use of Systemic and Topical Fluoroquinolones. *Pediatrics.* 2011; e1034-e1045.
12. Andersson MI, et al. Development of the quinolones. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 51(S1): 1-11.

Notas para los *autores*

Enfermedades Infecciosas en Pediatría, editada completamente en español e inglés (Resumen), publica las siguientes categorías de trabajos: Highlights de Investigación, Temas de Actualidad, Artículos Originales, Artículos de Revisión y Casos Clínicos.

1. Sólo se aceptarán trabajos inéditos.
2. Todos los trabajos estarán sujetos a revisión de un Comité Científico Editorial.
3. El manuscrito se enviará por correo electrónico (reveip@yahoo.com.mx, rmacias@grupogalo.com).
4. Los artículos tendrán una extensión máxima de 15 cuartillas. Las Notas de investigación tendrán una extensión máxima de 10 cuartillas. Las Revisiones de literatura, una extensión máxima de 10 cuartillas. Se entiende por cuartilla una hoja tamaño carta escrita con interlineado de 1.5 y letra Arial o Times New Roman de 12 puntos.
5. El título del trabajo debe ser conciso, pero informativo.

Con el objetivo de seguir un mismo orden en cada una de nuestras publicaciones en la revista Enfermedades Infecciosas en Pediatría, les recomendamos visitar nuestro sitio en internet <http://www.enfermedadesinfecciosas.com> en donde podrán encontrar los pasos detallados de las notas para los autores.