

QUINOLONAS EN PEDIATRIA ¿USAR O NO USAR?

Dra. María Teresa Rosanova

INTRODUCCION

Las fluoroquinolonas son antibióticos bactericidas de amplio espectro de acción. Son derivados del ácido nalidíxico. El ácido nalidíxico comenzó a utilizarse a partir de 1962 en el tratamiento de infecciones urinarias en niños y adultos sin observarse mayores efectos adversos¹. Fue la primera quinolona utilizada en pacientes pediátricos con infección urinaria complicada. Bailey et al fue el primero en 1972 en reportar artralgia reversible en una mujer que tomaba ácido nalidíxico que cesó con la discontinuación del tratamiento. En casi 3 décadas de uso no se han reportado efectos musculoesqueléticos severos secundarios al ácido nalidíxico que es la quinolona que demostró mayor toxicidad articular en modelos animales¹.

A partir de la década del 80, se desarrollaron las nuevas quinolonas con mayor actividad y espectro.

De ellas, la ciprofloxacina es la más usada en pediatría. El mecanismo de acción se basa en la inhibición de la DNA girasa, lo que imposibilita la replicación del ADN bacteriano^{1,2}. Tienen muy buena absorción y son los únicos agentes activos por vía oral para el tratamiento de *Pseudomonas aeruginosa*^{1,2}.

El uso de quinolonas en niños ha sido limitado por su potencial efecto adverso de inducir artropatía secundaria a las alteraciones del cartílago¹⁻³. Esto fue observado en animales jóvenes en tratamiento con quinolonas. Los viejos y nuevos componentes

de las quinolonas demostraron inducir artropatía en animales inmaduros (especies de conejos, perros, cerdos, ratas, etc.). Se constató que afectaba a las grandes articulaciones y que evolucionaba en días a semanas. Las lesiones histopatológicas en animales jóvenes incluían fisuras, osteoporosis, efusión en el espacio intraarticular, etc. Experimentos posteriores demostraron que esta posibilidad de artropatía podría ser especie específica y dosis dependiente¹⁻⁵. Aún no se conoce en detalle el mecanismo exacto por el que se produce la artropatía. Esa toxicidad animal relacionada con la edad fue extrapolada al ser humano por lo que se contraindicó su uso en niños, embarazadas y en periodo de lactancia⁶.

Han sido utilizadas en distintos tipos de infecciones en pacientes adultos, pero está cuestionado su uso en pediatría. La Food and Drug Administration (EE.UU), sólo aprobó su uso para el tratamiento de infección urinaria complicada o para el tratamiento de la inhalación accidental de *Bacillus anthracis*⁶.

En los últimos años esta conducta se replanteó y en "estados de necesidad", cuando las quinolonas constituyen la única opción terapéutica, se admitiría su administración en la edad pediátrica.

¿Cuáles son los efectos adversos de las quinolonas?

1. Artropatía por quinolonas

Todas las quinolonas estudiadas inducen cambios en el cartílago inmaduro de animales de laboratorio, tales como perros, ratas, conejos, etc. Esta artropatía es limitada a los animales juveniles, excepto con la pefloxacina^{1,7,10}. Aún luego de una recuperación clínica adecuada, las

Servicio de Control Epidemiológico e Infectología.
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan

alteraciones histopatológicas persisten en forma irreversible en la articulación afectada. Las hipótesis de esta afección son la inhibición del DNA mitocondrial o el déficit de magnesio. El "gold standard" para el diagnóstico de estas anomalías es la histología⁷⁻¹³.

2. Otros

Los efectos adversos más comunes son los que se observan sobre el tracto gastrointestinal, fundamentalmente náuseas, vómitos y diarrea. En el sistema nervioso central pueden desencadenar mareos, cefaleas, inquietud, insomnio y sueño. Se han documentado episodios de fotosensibilidad, disfunción hepática, rash, prolongación del intervalo QT. La rotura del tendón de Aquiles ha sido reportada con mayor frecuencia en adultos¹⁻¹⁴.

En neonatos se informaron alteraciones en la coloración del esmalte dental⁷.

Resistencia bacteriana durante el tratamiento

La gran preocupación de que el uso indiscriminado de las quinolonas provoque un aumento de resistencia de los gérmenes que normalmente colonizan el tracto respiratorio de los niños. Debido a que los niños se encuentran colonizados con una población bacteriana muy importante, sobre todo en el tracto respiratorio, la presión antibiótica por el uso de las quinolonas generaría la aparición de cepas de *S pneumoniae*, entre otros, resistentes.

También se ha generado resistencia intratratamiento con quinolonas y fracasos terapéuticos¹⁰⁻¹³.

¿En qué casos son útiles las quinolonas en niños?

Hay trabajos en los que se indicó quinolonas en exacerbaciones de la enfermedad fibroquística, infecciones urinarias, otitis crónica supurada, salmonelosis extraintestinal, neutropenia y fiebre, etc. Su indicación estuvo ligada a que son el único tipo de antibiótico activo por vía oral para *Pseudomonas aeruginosa* y otros gérmenes Gram negativos multi-resistentes¹⁻⁵.

1. Otitis crónica supurada

Esta entidad está asociada con el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* y/o *S aureus* en los cultivos y las quinolonas por vía oral podrían ser una opción adecuada en estos pacientes¹⁻².

2. Neutropenia secundaria a quimioterapia

Estos pacientes pueden requerir antibióticos profilácticos para evitar infecciones por Gram negativos o la posibilidad de utilizar las quinolonas para el tratamiento ambulatorio de la neutropenia y fiebre en niños de bajo riesgo. Esto favorece,

entre otros, el riesgo potencial de la generación de resistencia intra tratamiento².

3. Enfermedad fibroquística del páncreas

Los afectados suelen padecer exacerbaciones de sus cuadros respiratorios por *Pseudomonas aeruginosa* y/o *S aureus*, que son gérmenes comúnmente implicados en estas afecciones⁷⁻⁸. La posibilidad del tratamiento con quinolonas en forma ambulatoria o internación hacen a estas drogas muy atractivas para esta patología. En estos pacientes se documentó la presencia de artralgias secundarias al tratamiento, pero existe la duda sobre si eran las quinolonas las responsables o fue la patología de base de estos pacientes⁷.

4. Infección urinaria complicada

Los bacilos Gram negativos multi-resistentes se encuentran involucrados frecuentemente en esta entidad clínica. Las quinolonas por vía oral disminuyen los días de internación e inclusive la evitarían en ciertos casos¹⁻⁸.

5. Infecciones por Salmonella y Shigella

Ambos gérmenes suelen producir infecciones autolimitadas del tracto gastrointestinal. En ciertos casos y huéspedes pueden dar formas extra-intestinales y formas graves que requieren internación y tratamiento. Han sido descritas diarreas de viajeros, secundarias a estos gérmenes, donde las quinolonas pueden resultar una adecuada opción de tratamiento⁷⁻⁸.

Infecciones del sistema nervioso central por Bacilos Gram negativos multi-resistentes

Las quinolonas pueden, en ciertos casos y aún en neonatos, ser la única alternativa de tratamiento, pero no está claramente establecido si difunden adecuadamente en el líquido cefalorraquídeo⁹.

¿Cuál es la evidencia del desarrollo de artropatía?

Debe considerarse que el punto final de la presencia de artropatía en pacientes pediátricos tratados con quinolonas, fue evaluado en estudios mayoritariamente retrospectivos, series de casos, para el tratamiento de diferentes patologías y en distintos huéspedes¹⁵⁻¹⁷. En ellos, la mayoría de los autores concluyen que no hay una clara asociación entre alteraciones músculo-esqueléticas y la administración de quinolonas en niños. Ocasionalmente, se han reportado artralgias no severas y transitorias y muchos de ellos eran pacientes con enfermedad fibroquística del páncreas, patología que suelen provocar alteraciones osteoarticulares lo que dificulta definir si la presencia de tales alteraciones estaba relacionada con las quinolonas. Sin embargo, Chalumeau et al¹⁶ evaluaron clínicamente a pacien-

tes expuestos a quinolonas y los compararon con controles no expuestos. La tasa de incidencia de alteraciones osteoarticulares fue mayor en el grupo expuesto, pero la falta de asignación aleatoria, podría haber generado un sesgo con sobredimensionamiento de las alteraciones músculo-esqueléticas, ya que los niños que las recibían podrían haber sido monitoreados más exhaustivamente. El efecto adverso mencionado se relacionó más al uso de pefloxacina, que es una quinolona de poco uso en la actualidad en pediatría.

Dada la controversia relacionada con los potenciales efectos tóxicos sobre el cartílago de crecimiento fundamentalmente y los potenciales beneficios de estos antibióticos, era oportuno realizar una revisión sistemática para con la mejor evidencia replantear el uso de estos antibióticos en la edad pediátrica. La revisión sistemática publicada en el 2010^{15,17} no pudo documentar este efecto adverso fehacientemente. Pero no hallar la referida asociación no significa que se recomiende el uso indiscriminado de estas drogas en pediatría. Sin embargo, cuando las quinolonas están indicadas y constituyen la única alternativa sus beneficios terapéuticos deben ser considerados por sobre esos potenciales efectos adversos que la evidencia no avala.

REFERENCIAS

1. Schaad U. Role of the new quinolones in pediatric practice. *Pediatr Infect Dis J.* 1992, 11: 1043-6.
2. Schaad U, Salam M, Aujard Y et al. Use of fluoroquinolones in pediatrics: Consensus report of an International Society of Chemotherapy commission. *Pediatr Infect Dis J.* 1995, 14: 1-9.
3. Adam D. Use of quinolones in pediatric patients. *Rev Inf Dis.* 1988, 11: 1113-6.
4. Stahlmann R. Safety profile of the quinolones. *J Antimicrob Chemother* 1990, 26: 31-44.
5. Shaad U, Sander E, Wedgwood J et al. Morphologic studies for skeletal toxicity after prolonged ciprofloxacin therapy in two juvenile cystic fibrosis patients. *Pediatr Infect Dis J.* 1992, 11: 1047-9.
6. American Academy of Pediatrics. The use of systemic fluoroquinolones. *Pediatrics* 2006, 3: 1287-92.
7. Lumbiganon P, Pengasa K, Sookprane T. Ciprofloxacin in neonates and its possible adverse effect on the teeth. *Pediatr Infect Dis J* 1991, 10: 619-20.
8. Valerius M, Kosh C, Holby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet* 1991, 338: 725-6.
9. Cross J T. Fluoroquinolones. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases* 2001, 12: 211-28.
10. Hansen L, Eshen C, Brunn B. Neonatal *Salmonella* meningitis. Two cases reports. *Acta Pediatr* 1996, 85: 629-35.
11. Andriole V. The quinolones: Past, present and Future. *Clin Inf Dis* 2005, 2: 3113-9.
12. Shaad U. Will fluoroquinolones ever be recommended for common infections in children. *Ped Inf Dis J* 2007, 26: 865-7.
13. Grady R. Safety profile of quinolone antibiotics in the pediatric population. *Ped Inf Dis J* 2003, 22: 1128-32.
14. Leibovitz E. The use of fluoroquinolones in children. *Current Opinion Pediatr* 2006, 18: 64-70.
15. Rosanova MT, Lede R, Capurro H y col Área Evaluación de Tecnologías, SACyT, Min. Salud de la Nación. Efectos adversos por el uso de las quinolonas en pediatría. Documento N° 0023, 2009 (www.sacyt.minsal).
16. Chalumeau M, Tonnelier S, D'Athis P, Tréluyer JM, et al Fluoroquinolone safety in pediatric patients: a prospective, multicenter, comparative cohort study in France. *Pediatrics* 2003; 111: 714-9.
17. Rosanova M, Lede R, Capurro H y col "Efectos adversos musculoesqueléticos por el uso de fluoroquinolonas en niños: Un meta-análisis" *Arch. Arg de Pediatría* 2010, 108(6):524-31.