

Víctor Hugo Chacha Vivar ^a; Maritza Jackeline Chacha Vivar ^b; Carolina Estefania Lema Tixi ^c; Eduardo Patricio Padilla Manzano ^d

El uso de las fluoroquinolonas en niños

The use of fluoroquinolones in children

*Revista Científica de Investigación actualización del mundo de las Ciencias. Vol. 3
núm., 3, julio, ISSN: 2588-0748, 2018, pp. 709-723*

DOI: [10.26820/reciamuc/3.\(3\).julio.2019.709-723](https://doi.org/10.26820/reciamuc/3.(3).julio.2019.709-723)

URL: <http://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/299>

Código UNESCO: 3201.10 Pediatría

Tipo de Investigación: Artículo de Revisión

© RECIAMUC; Editorial Saberes del Conocimiento, 2019

Recibido: 28/04/2019

Aceptado: 19/05/2019

Publicado: 01/07/2019

Correspondencia: victorhugo20004@hotmail.com

- a. Médico; Investigador Independiente; Guayaquil, Ecuador; victorhugo20004@hotmail.com
- b. Médico; Investigador Independiente; Guayaquil, Ecuador; jackika89@hotmail.com
- c. Médico; Investigador Independiente; Guayaquil, Ecuador; md.carolinalema@hotmail.com
- d. Médico; Investigador Independiente; Guayaquil, Ecuador; eduardoppm17@hotmail.com

El uso de las fluoroquinolonas en niños

Vol. 3, núm. 3., (2019)

Víctor Hugo Chacha Vivar; Maritza Jackeline Chacha Vivar; Carolina Estefania Lema Tixi; Eduardo Patricio Padilla Manzano

RESUMEN

Las fluoroquinolonas tienen importantes propiedades antibacterianas y farmacológicas favorables para el tratamiento de varias infecciones en los niños. No hay evidencia definitiva para demostrar que inducen lesiones sostenidas para el desarrollo de las articulaciones en los niños. Por lo tanto, no hay razón para evitar su uso cuando existan indicaciones específicas. Hay muchos indicios en los niños y la shigelosis es sólo uno de ellos. Sin embargo, la resistencia bacteriana a este grupo está aumentando rápidamente. Dado que la probabilidad de eventos adversos no se puede excluir totalmente y el peligro de aparición de resistencia es real, estos agentes no deben considerarse como tratamiento de primera línea en la que existen otras opciones.

Actualmente la ciprofloxacina tiene la mayoría de las pruebas de seguridad y eficacia en niños. Muchos recomiendan la ciprofloxacina y advierten que el asesoramiento de expertos se debe buscar si otras fluoroquinolonas se van a utilizar. Es adecuado para el uso en la mayoría de condiciones en las que se indican las fluoroquinolonas. Sin embargo, las fluoroquinolonas más nuevas están siendo evaluadas y datos limitados muestran que éstos sean efectivos y seguros para los niños. Esto necesita ser revisado cuando se disponga de más datos.

Palabras Claves: Niños; Fluoroquinolonas; Ciprofloxacina; Antibióticos; Infecciones.

ABSTRACT

Fluoroquinolones have important antibacterial and pharmacological properties favorable for the treatment of several infections in children. There is no definitive evidence to show that they induce sustained injuries for the development of joints in children. Therefore, there is no reason to avoid its use when there are specific indications. There are many signs in children and shigellosis is just one of them. However, bacterial resistance to this group is increasing rapidly. Since the likelihood of adverse events can not be totally excluded and the danger of emergence of resistance is real, these agents should not be considered as first-line treatment in which there are other options.

Currently ciprofloxacin has the most safety and efficacy tests in children. Many recommend ciprofloxacin and caution that expert advice should be sought if other fluoroquinolones are to be used. It is suitable for use in most conditions in which fluoroquinolones are indicated. However, the newer fluoroquinolones are being evaluated and limited data show that they are effective and safe for children. This needs to be reviewed when more data becomes available.

Key Words: Children; Fluoroquinolones; Ciprofloxacin; Antibiotics; Infections.

El uso de las fluoroquinolonas en niños

Vol. 3, núm. 3., (2019)

Víctor Hugo Chacha Vivar; Maritza Jackeline Chacha Vivar; Carolina Estefania Lema Tixi; Eduardo Patricio Padilla Manzano

Introducción.

Desde el descubrimiento del ácido nalidíxico, la primera quinolona conocida en 1962, se han agregado varios grupos químicos al núcleo de quinolona, que producen quinolonas fluoradas nuevas y mejoradas. Las fluoroquinolonas tienen una amplia actividad bacteriana *in vitro*, lo que sugiere que estos agentes tienen un lugar especial en el tratamiento empírico de enfermedades graves con patógenos mixtos y en el tratamiento de afecciones en las que se sospecha la presencia de patógenos resistentes. El uso de fluoroquinolonas en pediatría se ha limitado principalmente debido a preocupaciones sobre la artrotoxicidad o ototoxicidad observada en estudios preclínicos con modelos animales juveniles (Burkhardt, Walterspiel, & Schaad, 1997). A pesar de estas observaciones, las fluoroquinolonas se utilizan en niños. En el año 2002, el uso “off-label” de quinolonas en niños en los Estados Unidos se estimó en 2,7 millones de recetas, con 300,000 dosis prescritas para el tratamiento de niños menores de 24 meses (Gendrel, Chalumeau, Moulin, & Raymond, 2003). En 1989 y la Administración de Medicamentos (FDA) acordó la posibilidad de realizar ensayos clínicos controlados con quinolonas en pacientes pediátricos, particularmente en aquellos pacientes con fibrosis quística (FQ), neutropenia febril y con infecciones graves por *Salmonella*. El alcance sugerido de los ensayos pediátricos fue evaluar la eficacia clínica y la seguridad a corto y largo plazo de la terapia con fluoroquinolonas en niños pequeños. Esta revisión resume los datos actuales, de MEDLINE y otras fuentes científicas, sobre el papel de las fluoroquinolonas en pacientes pediátricos y la evidencia acumulada sobre la seguridad de estos componentes.

En los adultos, las fluoroquinolonas tienen una rápida absorción oral con una biodisponibilidad promedio del 95%, una larga vida media de eliminación, una baja unión a proteínas y una alta penetración en los tejidos, que se eliminan casi sin cambios por la orina (La Creta, y otros, 2000). La información sobre la farmacología de la fluoroquinolonesina en pediatría es limitada y la mayoría de los datos se derivan de estudios en pacientes con FQ y de estudios individuales de quinolonas específicas. En los niños, las fluoroquinolonas comparten la mayoría de las características farmacológicas con los adultos y esto incluye una excelente biodisponibilidad, una larga vida media de eliminación, altos volúmenes de distribución, baja unión a proteínas y excreción renal. En los pacientes pediátricos, la mayoría de los estudios farmacocinéticos realizados fueron inicialmente con ciprofloxacina y recientemente con levofloxacina, trovafloxacina y gatifloxacina. En el caso de la ciprofloxacina, los estudios publicados muestran que después de una dosis oral única, la absorción del fármaco es rápida. Una hora con valores que varían de 2.1 a 3.3 mg / L (Peltola, Vaarala, Renkonen, & Neuvonen, 1992). Estos estudios también han demostrado que la vida media de la ciprofloxacina depende de la edad y es más prolongada en niños menores de 12 meses ($T_{1/2} = 2.73 \pm 0.28h$) que en niños mayores de 12 meses ($T_{1/2} = 1.28 \pm 0.52h$). En otro estudio publicado, se evaluó la farmacocinética de levofloxacina en niños de entre 6 meses y 16 años de edad después de una dosis única intravenosa u oral de levofloxacina a 7 mg / kg. Los resultados de este estudio demostraron que la absorción del fármaco no era tan antigua, que las formulaciones orales e intravenosas eran áreas comparables bajo la concentración plasmática de la curva de tiempo del fármaco y se descubrió que la eliminación del fármaco dependía de la edad, y los niños menores de 5 años mostraban un aclaramiento dos veces más rápido que lo visto en adultos. Sobre la base

El uso de las fluoroquinolonas en niños

Vol. 3, núm. 3., (2019)

Víctor Hugo Chacha Vivar; Maritza Jackeline Chacha Vivar; Carolina Estefania Lema Tixi; Eduardo Patricio Padilla Manzano

de estos parámetros farmacológicos, se sugirió una dosis oral diaria de 10 mg / kg de levofloxacin para niños mayores de 5 años y una dosis de 10 mg / kg dos veces al día para niños menores de 5 años.

Metodología.

Para el desarrollo de este proceso investigativo, se plantea como metodología la encaminada hacia una orientación científica particular que se encuentra determinada por la necesidad de indagar en forma precisa y coherente una situación, en tal sentido (Davila, 2015) define la metodología “como aquellos pasos previos que son seleccionados por el investigador para lograr resultados favorables que le ayuden a plantear nuevas ideas”. (p.66)

Lo citado por el autor, lleva a entender que el desarrollo de la acción investigativa busca simplemente coordinar acciones enmarcadas en una revisión bibliográfica con el fin de complementar ideas previas relacionadas al uso de los fluoroquinolonas en niños a través de una revisión de literatura, para así finalmente elaborar un cuerpo de consideraciones generales que ayuden a ampliar el interés propuesto.

Tipo de Investigación

Dentro de toda práctica investigativa, se precisan acciones de carácter metodológico mediante las cuales, se logra conocer y proyectar los eventos posibles que la determinan, así como las características que hacen del acto científico un proceso interactivo ajustado a una realidad posible de ser interpretada. En este sentido, se puede decir, que la presente investigación corresponde al tipo documental, definido por Castro (2016), “se ocupa del estudio de problemas

planteados a nivel teórico, la información requerida para abordarlos se encuentra básicamente en materiales impresos, audiovisuales y /o electrónicos”. (p.41).

En consideración a esta definición, la orientación metodológica permitió la oportunidad de cumplir con una serie de actividades inherentes a la revisión y lectura de diversos documentos donde se encontraron ideas explícitas relacionadas con los tópicos encargados de identificar a cada característica insertada en el estudio. Por lo tanto, se realizaron continuas interpretaciones con el claro propósito de revisar aquellas apreciaciones o investigaciones propuestas por diferentes investigadores relacionadas con el tema de interés, para luego dar la respectiva argumentación a los planteamientos, en función a las necesidades encontradas en la indagación.

Fuentes documentales

El análisis correspondiente a las características que predomina en el tema seleccionado, llevan a incluir diferentes fuentes documentales encargadas de darle el respectivo apoyo y en ese sentido cumplir con la valoración de los hechos a fin de generar nuevos criterios que sirven de referencia a otros procesos investigativos. Para (CASTRO, 2016) las fuentes documentales incorporadas en la investigación documental o bibliográfica, “representa la suma de materiales sistemáticos que son revisados en forma rigurosa y profunda para llegar a un análisis del fenómeno”.(p.41). Por lo tanto, se procedió a cumplir con la realización de una lectura previa determinada para encontrar aquellos aspectos estrechamente vinculados con el tema, con el fin de explicar mediante un desarrollo las respectivas apreciaciones generales de importancia.

El uso de las fluoroquinolonas en niños

Vol. 3, núm. 3., (2019)

Víctor Hugo Chacha Vivar; Maritza Jackeline Chacha Vivar; Carolina Estefania Lema Tixi; Eduardo Patricio Padilla Manzano

Técnicas para la recolección de la información

La conducción de la investigación para ser realizada en función a las particularidades que determinan a los estudios documentales, tiene como fin el desarrollo de un conjunto de acciones encargadas de llevar a la selección de técnicas estrechamente vinculadas con las características del estudio. En tal sentido, (Bolívar, 2015), refiere, que es “una técnica particular para aportar ayuda a los procedimientos de selección de las ideas primarias y secundarias”. (p. 71).

Por ello, se procedió a la utilización del subrayado, resúmenes, fichaje, como parte básica para la revisión y selección de los documentos que presentan el contenido teórico. Es decir, que mediante la aplicación de estas técnicas se pudo llegar a recoger informaciones en cuanto a la revisión bibliográfica de los diversos elementos encargados de orientar el proceso de investigación. Tal como lo expresa, (Bolívar, 2015) “las técnicas documentales proporcionan las herramientas esenciales y determinantes para responder a los objetivos formulados y llegar a resultados efectivos” (p. 58). Es decir, para responder con eficiencia a las necesidades investigativas, se introdujeron como técnica de recolección el método inductivo, que hizo posible llevar a cabo una valoración de los hechos de forma particular para llegar a la explicación desde una visión general.

Asimismo, se emplearon las técnicas de análisis de información para la realización de la investigación que fue ejecutada bajo la dinámica de aplicar diversos elementos encargados de determinar el camino a recorrer por el estudio, según, (Bolívar, 2015) las técnicas de procesamiento de datos en los estudios documentales “son las encargadas de ofrecer al investigador la visión o pasos que debe cumplir durante su ejercicio, cada una de ellas debe estar

en correspondencia con el nivel a emplear” (p. 123). Esto indica, que para llevar a cabo el procesamiento de los datos obtenidos una vez aplicado las técnicas seleccionadas, tales como: fichas de resumen, textual, registros descriptivos entre otros, los mismos se deben ajustar al nivel que ha sido seleccionado.

Resultados.

Espectro

Las fluoroquinolonas tienen un muy buen espectro de actividad (Leibovitz, 2006). Son activos contra varios bacilos Gram negativos aerobios clínicamente importantes como los que pertenecen a enterobacteriaceae (por ejemplo, E. coli) y pseudomonas aeruginosa. También son activos contra cocos Gram positivos como S pneumoniae, S aureus y estreptococos hemolíticos beta. H influenzae, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumoniae también son susceptibles.

Farmacocinética

Este grupo de medicamentos se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y todos, excepto norfloxacin, penetra bien en los tejidos. La biodisponibilidad varía de 10-30% para la norfloxacin a 80 -90% para ofloxacin (Velissariou, 2006). La eliminación es principalmente a través de los riñones, sin cambios. Las fluoroquinolonas más recientes han mejorado las propiedades como una mayor vida media en suero, los niveles de pico más altas y la biodisponibilidad y penetración en el tejido extensa. Debido a la penetración intracelular, son útiles para el tratamiento de infecciones debidas a micobacterias y salmonella. Los datos

El uso de las fluoroquinolonas en niños

Vol. 3, núm. 3., (2019)

Víctor Hugo Chacha Vivar; Maritza Jackeline Chacha Vivar; Carolina Estefania Lema Tixi; Eduardo Patricio Padilla Manzano

farmacocinéticos en niños sonlimitados. Los estudios muestran que la eliminación sistémica es más rápida en los niños y así se requieren dosis más grandes. Un estudio reciente mostró que la gatifloxacina fluoroquinolona se absorbe rápidamente en bebés y niños y permite la dosificación una vez al día (Capparelli, 2005).

Debido a estas razones, las fluoroquinolonas se utilizan en los adultos para una variedad de indicaciones que incluyen infección del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio, la piel e infecciones de tejidos blandos, infecciones óseas y articulares e infecciones en el oído y los ojos. Sin embargo, su uso en niños es limitada ya que los estudios en animales han demostrado la posible toxicidad conjunta / cartílago. La evidencia reciente muestra que las fluoroquinolonas son útiles para varias indicaciones en los niños y que artropatía asociada con su uso es raro. Aunque no hay pruebas convincentes de apoyo a la aparición de lesiones sostenido para el desarrollo de las articulaciones en los seres humanos por una fluoroquinolona, la posibilidad de que se produce con poca frecuencia no se ha excluido.

Eventos adversos

La mayoría de los eventos adversos frecuentes se producen en hasta un 4% de los pacientes tratados (Leibovitz, 2006), se reportan prolongación del intervalo QT y CNS manifestaciones como dolor de cabeza, insomnio convulsiones. eosinopilia transitoria y reversible, neutropenia, pueden ocurrir elevación de las transaminasas. También se informa de erupciones cutáneas y fotosensibilidad. Fluoroquiolones con eventos adversos graves fueron retiradas de uso clínico (Velissariou, 2006).

En los animales jóvenes, artropatía con cambios típicos histopatológicos, pero reversible tras la retirada de drogas y la inmovilización, se registra. Artralgia leve a moderada ocurrió durante 31/2030 terapia ciprofloxacina (1,5%) en 1795 niños (Leibovitz, 2006). Esto es similar a la observada en adultos y se resolvieron sin intervenciones. Otra revisión de 31 informes sobre el uso de ciprofloxacina, ofloxacina o ácido nalidíxico en más de 7000 niños y adolescentes concluyó que la preocupación con respecto a chondrotoxicity no se justifica (Burkhardt J. J., 1997).

Problemas se remitieron espontáneamente después de suspender el tratamiento. Trastornos neurológicos como mareos, un insomnio, nerviosismo y somnolencia ocurrieron en 3% de grupo tratado ciprofloxacina frente a 2% en el grupo comparador. En este ensayo, en general 41% en el grupo de ciprofloxacina y 31% en el grupo de comparación informaron eventos adversos. La más frecuente fue gastrointestinal. acontecimientos graves ocurrieron en 7,5% de ciprofloxacina y de control 5.7% pacientes. Drogas se suspendió en 3% y 1,4%, respectivamente.

Resistencia

El uso inadecuado de las fluoroquinolonas en niños y adultos se asocia con el aumento rápidamente la resistencia bacteriana a estos agentes. Este aspecto es probablemente de mayor preocupación que los posibles eventos adversos (Murray & Baltimore, 2007).

El uso de las fluoroquinolonas en niños

Vol. 3, núm. 3., (2019)

Víctor Hugo Chacha Vivar; Maritza Jackeline Chacha Vivar; Carolina Estefania Lema Tixi; Eduardo Patricio Padilla Manzano

Usos

El uso de fluoroquinolona en un niño o adolescente, por tanto, se limita a circunstancias especiales después de una cuidadosa evaluación de los riesgos y los beneficios para el paciente individual. Indicaciones en niños para el tratamiento incluyen

- Las infecciones causadas por patógenos resistentes a múltiples fármacos para los que no hay alternativa segura o eficaz o como segunda línea en la que la terapia de primera línea ha fallado
- Infecciones donde ningún otro agente oral eficaz está disponible y la terapia parenteral no es factible.

Las indicaciones específicas en niños según (Diseases., 2006.)

- La exposición a *Bacillus anthracis* en aerosol para disminuir la incidencia o progresión de la enfermedad
- Infecciones del tracto urinario causada por, bacterias Gram-negativas resistentes a múltiples fármacos (FDA licencia para su complicada *Escherichia coli* infección urinaria y pielonefritis en pacientes de 1 a 17 años de edad).

El aumento de la resistencia a las fluoroquinolonas entre los uropatógenos es motivo de preocupación la resistencia a fluoroquinolonas ha aparecido entre los comensales y patógenos urinarios en la mayoría de lugares del mundo, pero las tasas de prevalencia varían.

La exacerbación de la enfermedad pulmonar en pacientes con fibrosis quística (FQ):

Organismos causantes potenciales como *P. aeruginosa* y otras bacterias causantes de infecciones respiratorias en pacientes con FQ son susceptibles. ciprofloxacina oral se demuestra que es tan eficaz como la combinacion de betalactámico y aminoglucósido. El uso de la terapia oral puede evitar la hospitalización y por lo tanto puede mejorar la calidad de vida. Un período más largo de la terapia (3-6 meses) fue bien tolerado. Hay más acuerdo para esta indicación.

Fiebres tifoidea y paratifoidea

La ciprofloxacina y la ofloxacina oral lograr la curación clínica y bacteriológica en los niños. Sin embargo, la evidencia de la superioridad sobre otras drogas no es concluyente. Una revisión Cochrane (Thaver, 2005) identificó 33 ensayos de los cuales 3 eran exclusivamente en los niños. En los adultos, el cloranfenicol no fue significativamente diferente de las fluoroquinolonas en causar fracaso clínico o microbiológico. En los ensayos de los niños hospitalizados, las fluoroquinolonas no fueron significativamente diferentes de ceftriaxona (60 participantes, 1 ensayo) o cefixima (82 participantes, 1 ensayo). Norfloxacin tuvo más fracasos clínicos que otras fluoroquinolonas (417 participantes, 5 ensayos). Los ensayos que comparan diferentes duraciones del tratamiento fluoroquinolona no mostraron diferencias estadísticamente significativas (693 participantes, 8 ensayos) en la infección del tracto gastrointestinal causada por especies de *Shigella* resistentes a múltiples fármacos, especies de *Salmonella*, *Vibrio cholerae* o *Campylobacter jejuni*. Las incidencias de tales cepas han aumentado considerablemente en los últimos años. El ciprofloxacino es clínicamente útil y segura para las infecciones gastrointestinales en niños (Velissariou, 2006).

El uso de las fluoroquinolonas en niños

Vol. 3, núm. 3., (2019)

Víctor Hugo Chacha Vivar; Maritza Jackeline Chacha Vivar; Carolina Estefania Lema Tixi; Eduardo Patricio Padilla Manzano

Cursos de corta duración de la terapia son generalmente suficientes. Sin embargo, las dosis subóptimas pueden conducir a una rápida aparición de la resistencia o la disminución de la susceptibilidad como se está informado de varios países para *Salmonella*. Por lo tanto, una cuidadosa atención a su uso racional es necesario, especialmente para esta indicación.

Conclusiones.

Entre las diversas fluoroquinolonas, ciprofloxacina es más potente contra *Pseudomonas* y la mayoría de los datos de seguridad y eficacia en niños son en este fármaco. Es eficaz para todas las indicaciones mencionadas anteriormente. Gatifloxacina, levofloxacina, gemifloxacina, moxifloxacina son las introducciones más recientes con una mejor actividad contra *S. pneumoniae* y otras bacterias Gram positivas. Datos limitados muestran que gatifloxacina es seguro y eficaz en niños y tiene programa de dosificación conveniente. Sin embargo, se requiere más evidencia de su utilidad clínica y la superioridad sobre la ciprofloxacina en términos de eficacia y seguridad para las diversas indicaciones en los niños. También es mejor prevenir amplio uso de fluoroquinolonas más nuevas para minimizar el desarrollo de resistencia.

Bibliografía.

Bolívar, J. (2015). *Investigación Documental*. México. Pax.

Burkhardt, J. J. (1997). Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin Infect Dis*, 1196-204.

Burkhardt, J., Walterspiel, J., & Schaad, U. Q. (1997). Quinolone arthropathy in animals versus children. . *Clin Infect Dis*, 1196-1204.

Capparelli, E. (2005). Pharmacokinetics of gatifloxacin in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother*, 1106-12.

- Castro, J. (2016). *Técnicas Documentales*. México. Limusa.
- Davila, A. (2015). *Concepto de terminos científicos*. Caracas: Oasis.
- Diseases., C. o. (2006.). The use of systemic fluoroquinolones. *Pediatrics*, 1287-92.
- Gendrel, D., Chalumeau, M., Moulin, F., & Raymond, J. (2003). Fluoroquinolones in paediatrics: a risk for the patient or for the community. *Lancet Infect Dis*, 537-546.
- LaCreta, F., Kaul, S., Kollia, G., Duncan, G., Randall, D., & Grasela, D. (2000). Interchangeability of 400-mg intravenous and oral gatifloxacin in healthy adults. *Pharmacotherapy*.
- Leibovitz, E. (2006). El uso de fluoroquinolonas en niños. *Curr Opin Pediatr*, 64-70.
- Murray, T., & Baltimore, R. (2007). Pediatric uses of fluoroquinolone antibiotics. *Pediatr Ann*, 336-42.
- Peltola, H., Vaarala, M., Renkonen, O., & Neuvonen, P. (1992). Pharmacokinetics of single-dose oral ciprofloxacin in infants and small children. .1992. *Antimicrob Agents Chemother*, 1086-1090.
- Thaver, D. (2005). Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever. *Cochrane Database Syst Rev*,.
- Velissariou, I. (2006). The use of fluoroquinolones in children: recent advances. *Expert Rev Anti Infect Ther.*, 853-860.