



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2022
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Efectos adversos de las quinolonas en
pacientes pediátricos.**

**Adverse effects of quinolones in pediatric
patients.**

Alumno:

Diego Salomon Barrientos

DiegoSalomon.Barrientos@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Estrin, Marcelo Adrian

MaerceloAdrian.Estrin@uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Efectos adversos de las quinolonas en pacientes pediátricos.

Adverse effects of quinolones in pediatric patients.

Autores: Barrientos D, Estrin M

Resumen

Las quinolonas son un tipo de antibióticos sintéticos en los cuales su estructura base es la 3-carboxi-4-oxo-1,4-dihidropiridina asociada a un benceno u otra piridina para formar los bicíclicos quinolona y naftiridona respectivamente. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis de ADN bacteriano al atacar principalmente las topoisomerasas bacterianas del núcleo, incluidas las ADN girasa y las topoisomerasas IV, bloqueando la progresión del complejo enzimático de replicación del ADN. El ácido Nalidixico fue la primera quinolona en usarse como antiséptico urinario de uso clínico, la fluoración posterior del compuesto condujo a la creación de nuevas generaciones de fluoroquinolonas, lo que resultó en un mayor espectro antimicrobiano y mejores características farmacocinéticas. Esta familia de antibióticos tiene un amplio espectro de acción tanto contra Gram+, Gram- y son el único agente vía oral anti-Pseudomona, pero su uso se ha asociado a un amplio abanico de efectos adversos que incluyen: convulsiones, elevación de transaminasas, prolongación de QTc, trastornos musculoesqueléticos, entre otros. **Objetivos:** El objetivo de este trabajo de investigación es analizar la asociación del uso de quinolonas y sus efectos adversos en la población pediátrica haciendo énfasis en los trastornos convulsivos. **Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda exhaustiva en PubMed. Los criterios de inclusión fueron publicaciones en las que hay correlación entre el uso de terapias antibióticas con quinolonas y el desarrollo de convulsiones de cualquier tipo. **Resultados:** se incluyeron 18 estudios que cumplían con los criterios, con un total de 24660 niños, los cuales sufrieron 1 o más efectos adversos. **Conclusiones:** La mayoría de autores concluye que los efectos adversos ya sean de índole convulsiva, musculoesquelética o que involucre la prolongación del QTc parecen ser solo a corto plazo y reversibles, pero coinciden en que las quinolonas deben evitarse en niños a menos que sea estrictamente necesario, ya que la tasa de incidencia de efectos adversos no es despreciable y son antibióticos de amplio espectro que inducirían la aparición de cepas resistentes si se usan con demasiada frecuencia.

Palabras clave: Quinolonas, Convulsiones, efectos adversos, pediatría.

Abstract

Quinolones are a type of synthetic antibiotics in which their base structure is 3-carboxy-4-oxo-1,4-dihydropyridine associated with a benzene or another pyridine to form the quinolone and naphthyridone bicycles, respectively. Its mechanism of action is based on the inhibition of bacterial DNA synthesis by attacking mainly bacterial nuclear topoisomerases, including DNA gyrase and topoisomerase IV, blocking the progression of the DNA replication enzyme complex. Nalidixic acid was the first quinolone to be used as a urinary antiseptic for clinical use, subsequent fluorination of the compound led to the creation of new generations of fluoroquinolones, resulting in a broader antimicrobial spectrum and better pharmacokinetic characteristics. This family of antibiotics has a broad spectrum of action against both Gram+ and Gram- and is the only oral anti-Pseudomonas agent, but its use has been associated with a wide range of adverse effects that include: seizures, elevation of transaminases, prolongation of QTc, musculoskeletal disorders, among others. **Objectives:** The objective of this research work is to analyze the association of the use of quinolones and their adverse effects in the pediatric population, emphasizing seizure disorders. **Materials and methods:** An exhaustive search was carried out in PubMed. The inclusion criteria were publications in which there is a correlation between the use of antibiotic therapies with quinolones and the development of seizures of any type. **Results:** 18 studies were included that met the criteria, with a total of 24,660 children, who suffered 1 or more adverse effects. **Conclusions:** Most authors conclude that adverse effects, whether convulsive, musculoskeletal or involving QTc prolongation, seem to be only short-term and reversible, but agree that quinolones should be avoided in children unless strictly necessary. , since the incidence rate of adverse effects is not negligible and they are broad-spectrum antibiotics that would induce the appearance of resistant strains if they are used too frequently.

Keywords: Quinolones, Seizures, adverse effects, pediatrics.

INTRODUCCIÓN

Las quinolonas son antibióticos de uso frecuente que llevan varias décadas de uso a nivel mundial para el tratamiento de un amplio abanico de patologías infecciosas (cuadro 1) se utilizan debido a su amplio espectro de actividad, alta biodisponibilidad y buen perfil de seguridad(1). No obstante, también en el mismo periodo de tiempo se fueron retirando del mercado al menos 4 tipos de quinolonas por presentar efectos adversos graves (cuadro 2), por esta razón sumada a la posibilidad de que estos antibióticos reduzcan el umbral convulsivo y una potencial artropatía fue que su uso en niños se ha limitado. La reducción del umbral se ve relacionada con su estructura química (fig. 1) la cual tiene una configuración similar al ácido gamma-aminobutírico(gaba) pudiendo de esta forma actuar como un antagonista del receptor, lo que aumentaría la probabilidad de desarrollar convulsiones, esto último varía de quinolona a quinolona, siendo la levofloxacin la de menor potencial(2,3) a esto también se le debe sumar la influencia de otros factores como antecedentes de convulsiones previas, desequilibrio electrolítico, dosis altas no ajustadas por función renal y tratamiento concomitante con otros agentes que reduzcan el umbral convulsivo(4).

Dentro de las descripciones de efectos adversos señalados para esta familia de antibióticos también se encuentran estudios que describen una potencial inducción a la artropatía (secundaria a la alteración del cartílago), alteraciones de la actividad eléctrica del corazón como ser la prolongación del intervalo QTc(5), alteraciones hepáticas moderadas a severas(6) e incluso trastornos psiquiátricos como psicosis e insomnio(7,8). Si bien la observación de artropatías se vio en estudios hechos en animales jóvenes esa toxicidad fue extrapolada al ser humano por lo cual el uso en niños es controvertido. Sin embargo, en estos últimos años esta situación se replanteo y, en estados de necesidad cuando constituyen la única opción terapéutica, se admite su administración en la edad pediátrica, incluso autores como Patel et al. refiere que la frecuencia de efectos adversos en la población pediátrica sin trastornos del SNC es relativamente común, raramente grave y ceden al interrumpir la terapia(9).

Como ya se mencionó las principales preocupaciones que limitan el uso de quinolonas en pediatría son la posibilidad de desarrollar artropatías, convulsiones y el advenimiento de bacterias resistentes ante la falta de un criterio racional para emplearlas(10). Esta investigación apunta a plantear la discusión de que si estas preocupaciones son suficientes para no usar fluoroquinolonas en situaciones en las que el riesgo de complicaciones graves por infección bacteriana supera el potencial riesgo de eventos adversos. De esta manera por la controversia en su uso es que se decide realizar este estudio con formato de revisión sistemática de la literatura.

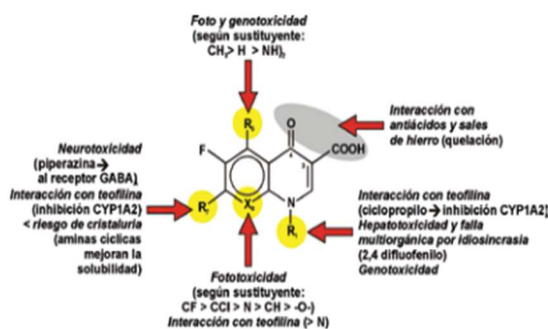


Figura 1: relación entre estructura química y efectos adversos de las quinolonas (modificado Mandell LA,et al)

MATERIALES Y MÉTODOS

La estrategia de búsqueda bibliográfica sumada a los criterios de inclusión y exclusión se realizaron de forma exhaustiva en las bases de datos de Pubmed, en primera instancia la búsqueda se hizo en forma independiente para cada uno de los términos MESH vinculados, luego, estos fueron combinados y, posteriormente se usó un filtro según diseño del estudio, que incluye: revisiones sistemáticas, revisiones, ensayos controlados aleatorizados, estudios clínicos, estudios observacionales, metaanálisis, ensayos clínicos controlados y reporte de casos. También se realizaron búsquedas manuales en las bibliografías de revisiones sistemáticas, metaanálisis y artículos de revisión siempre que cumplieran los criterios de inclusión iniciales.

Criterios de inclusión
Se incluyeron publicaciones en las que se encontró correlación entre el uso de terapias antibióticas con quinolonas y desarrollo de convulsiones de cualquier tipo en la población pediátrica.
Trabajos que traten la seguridad y la tolerabilidad de esta familia antibiótica
También de incluyeron revisiones que postulen otros tipos de efectos adversos diferentes de los síndromes convulsivos
Publicaciones que traten sobre antibióticos en general y traten sus riesgos y beneficios.
Se incluyen revisiones sistemáticas y metaanálisis

Tabla 1-criterios de inclusión

Espectro de Actividad				
Generación	drogas	Gram positivas	Gram negativo	Anaerobios/atípicos
Primero	Ácido nalidíxico ^a Cinoxacina	Gram-positivo mínimo	<i>Enterobacterias</i>	Ninguna
Segundo	Ciprofloxacina ^{b, c} Levofloxacina ^{b, d} Enoxacina Fleroxacina Ofloxacina Lomefloxacina Norfloxacina Pefloxacina	<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a la metilina, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , Otros estreptococos	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus</i> spp., <i>Neisseria</i> spp., <i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Legionella pneumophila</i> , <i>Chlamydia</i> spp., <i>Mycoplasma</i> spp., <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Mycobacterium</i> spp.
Tercero	Gatifloxacina Grepafloxacina Esparfloxacina Temafloracina	<i>S. aureus</i> sensible a la metilina, <i>S. pneumoniae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , otros estreptococos	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Haemophilus</i> spp., <i>Neisseria</i> spp., <i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Legionella pneumophila</i> <i>Chlamydia</i> spp., <i>Mycoplasma</i> spp., <i>Ureaplasma urealyticum</i> <i>Mycobacterium</i> spp.
Cuatro	Moxifloxacina ^{b, f} Trovafloracina Gemifloxacina	<i>S. aureus</i> sensible a la metilina, <i>S. pneumoniae</i> , otros estreptococos	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Haemophilus</i> spp., <i>Neisseria</i> spp., <i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Legionella pneumophila</i> , <i>Chlamydia</i> spp., <i>Mycoplasma</i> spp., <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>Mycobacterium</i> spp. Anaerobios

Cuadro 1: Clasificación de las quinolonas

^a Solo indicado para infecciones del tracto urinario debido a la baja exposición sistémica.

^b Prescrito con mayor frecuencia.

^c Máxima actividad contra *Pseudomonas aeruginosa*.

^d Máxima actividad contra *Streptococcus pneumoniae*.

^e No disponible en los Estados Unidos o retirado del mercado.

^f Actividad adicional contra anaerobios.

Droga	Año Retirado	Motivo de retiro
Temafloracina	1992	Hipoglucemia en pacientes de edad avanzada, así como una constelación de afectación de órganos multisistémicos caracterizada por anemia hemolítica, frecuentemente asociada con insuficiencia renal, pruebas hepáticas marcadamente anormales y coagulopatía.
Trovafloracina	1999	Autorización de comercialización suspendida por eventos hepáticos
Gatifloxacina	2006	Disglucemia (hipoglucemia e hiperglucemia)
Grepafloxacina	2007	Retiro voluntario, manifestado como prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma, lo que podría poner a los pacientes en riesgo de torsade de pointes

Cuadro 2: Fluoroquinolonas retiradas del mercado estadounidense

Para evaluar el cumplimiento de los criterios de elegibilidad se analizaron los títulos, los abstract y la discusión de los artículos seleccionados y se consignaron los datos que permitían una apreciación suficiente de sus características.

Criterios de exclusión
○ Se excluyeron artículos experimentales in vivo o in vitro.
○ Trabajos que reporten solo experimentos en animales.
○ Reportes de casos que no tengan evidencia estadística.
○ Publicaciones que no describan efectos adversos relacionados con antibioticoterapias.
○ Trabajos que se hayan publicado antes de 1990.

Tabla 2- criterios de exclusión.

RESULTADOS

La estrategia de búsqueda realizada identificó 152 trabajos de los cuales se seleccionó 18 que cumplieran algunos de los criterios de inclusión, posteriormente en una selección más refinada quedaron seleccionados 6 estudios que cumplieran estrictamente con la población objetivo, luego se agregó 1 estudio más que surgió de las referencias de los inicialmente seleccionados (ver diagrama de flujo en fig. 2 y cuadro 3).

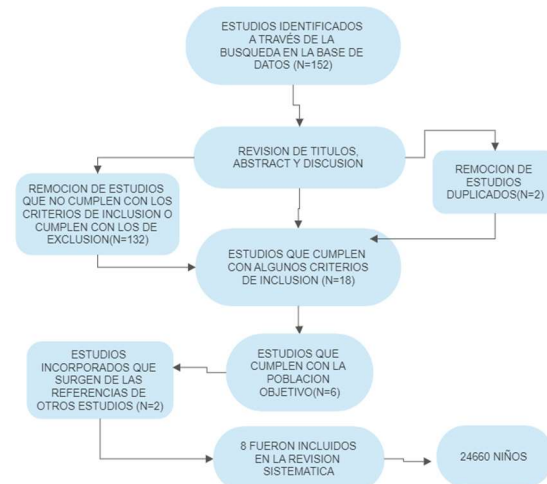


Figura 2: diagrama de flujo

DISCUSIÓN

Aunque la evidencia existente muestra que los efectos adversos producidos por las quinolonas en pacientes pediátricos parecen ser solo a corto plazo, reversibles e incluso sin informes concretos de efectos adversos graves, su uso todavía es controvertido, autores como Siyu Li et al(11). recomiendan evitar el uso de esta familia de antibióticos en niños, lo cual contradice a lo expuesto por Patel et al(9). la cual en sus trabajos refiere que el uso de quinolonas, siempre y cuando sea de forma optimizada y con implementación de estrategias para su correcta administración, no debería tener ningún tipo de limitación en el uso en niños. En sintonía con lo anterior expuesto Neame et al(12). refiere que el riesgo de desarrollar efectos adversos como convulsiones en la población pediátrica es bajo, tanto en niños con patologías del sistema nervioso central y sin éstas, mientras que sugiere

Autor principal	Pubmed	fecha	N° de pacientes en el estudio	Efectos adversos descriptos
Avika, dixit	DOI: 10.1093/jpids/piy056	Agosto, 2018	221 niños	QTc prolongado, aumento de transaminasas, aumento de bilirrubina, hipopotasemia, hipoglucemia
J. Lipman	DOI: 10.1007/s00134-002-1212-y	Abril, 2002	20 niños	Convulsiones.
Siyu, Li	DOI: 10.1007/s40272-022-00513-2	Junio, 2022	No se accedió al numero de participantes del estudio	Trastornos musculoesqueléticos, trastornos gastrointestinales.
Mahyar, etminan	DOI: 10.1097/INF.0000000000002121	Marzo, 2019	-----	-----
Noel, Gary j	doi: 10.1097/INF.0b013e3180cbd382	Octubre, 2007	2523 niños	Artralgia, artritis, tendinopatía, anomalía de la marcha.
Grady, ricardo	DOI: 10.1097/01.inf.0000101994.25947.12	Diciembre, 2003	No se accedió al número de participantes del estudio	artralgia y toxicidad del cartílago
Neame, matthew	doi: 10.1136/ephpharm-2018-001805	Marzo, 2020	21884 niños	Convulsiones, náuseas, vómitos, reacciones cutáneas, dolor articular, elevación de transaminasas, dolor abdominal, lesión renal.

Cuadro 3

la necesidad de que en futuros estudios se implementen metodologías más sólidas para identificar e informar activamente eventos neurológicos adversos.

Si bien no todos los efectos adversos e interacciones de las quinolonas son muy frecuentes, el componente individual, las patologías de base y los tratamientos concomitantes tienen una gran influencia en su aparición, así como también la administración de terapias con dosis altas podría influir en el descenso del umbral convulsivo, por lo cual el médico tratante debe ser consciente de la aparición de este tipo de complicaciones que pueden ser potencialmente graves pero reversibles. En síntesis, la mayoría de los autores concluyen que no existe una clara asociación entre alteraciones musculoesqueléticas o convulsivas y la administración de fluoroquinolonas. Sin embargo, el no haber hallado esta asociación no indica que este tipo de terapias pueda ser usada de forma indiscriminada. Por otro lado, cuando están correctamente indicadas sus beneficios terapéuticos deben ser considerados por sobre esos posibles efectos adversos.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFIA

1. Tomé AM, Filipe A. Quinolones: review of psychiatric and neurological adverse reactions. Drug Saf. 1 de junio de 2011;34(6):465-88.
2. Kushner JM, Peckman HJ, Snyder CR. Seizures associated with fluoroquinolones. Ann Pharmacother. octubre de 2001;35(10):1194-8.
3. 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. octubre de 2007;26(10):879-91.
4. Dixit A, Karandikar MV, Jones S, Nakamura MM. Safety and Tolerability of Moxifloxacin in Children. J Pediatr Infect Dis Soc. 17 de agosto de 2018;7(3):e92-101.
5. Mehlhorn AJ, Brown DA. Safety concerns with fluoroquinolones. Ann Pharmacother. noviembre de 2007;41(11):1859-66.
6. Carbon C. Comparison of side effects of levofloxacin versus other fluoroquinolones. Chemotherapy. 2001;47 Suppl 3:9-14; discussion 44-48.
7. Sutter R, Rüegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs: A systematic review. Neurology. 13 de octubre de 2015;85(15):1332-41.
8. Mazzei D, Accardo J, Ferrari A, Primavera A. Levofloxacin neurotoxicity and non-convulsive status epilepticus (NCSE): A case report. Clin Neurol Neurosurg. 1 de diciembre de 2012;114(10):1371-3.
9. Patel K, Goldman JL. Safety Concerns Surrounding Quinolone Use in Children. J Clin Pharmacol. septiembre de 2016;56(9):1060-75.
10. Etminan M, Guo MY, Carleton B. Oral Fluoroquinolone Prescribing to Children in the United States From 2006 to 2015. Pediatr Infect Dis J. marzo de 2019;38(3):268-70.
11. Li S, Chen Z, Huang L, Liu Z, Shi Y, Zhang M, et al. Safety of Quinolones in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. Paediatr Drugs. 30 de junio de 2022;
12. Neame M, King C, Riordan A, Iyer A, Kneen R, Sinha I, et al. Seizures and quinolone antibiotics in children: a systematic review of adverse events. Eur J Hosp Pharm. marzo de 2020;27(2):60-4.