



Uso de quinolonas en Pediatría

Cuándo indicarlas ???



Elizabeth Bogdanowicz

Médica Infectóloga Pediatra

HSM – UBA

**Comité Nacional de
Infectología SAP**

Uso de nuevas quinolonas : Interrogantes

- Por qué replantear este tema ?
- Qué más sabemos sobre el daño articular relacionado con las Q ?
- Qué aportan las N Q como recurso terapéutico actual ?
- Es verdad que el desarrollo de resistencia es tardío ?
- Cómo utilizarlas ?
- Cuándo indicarlas ?





Por qué replantear este tema ?

- Es necesario posicionar en el lugar correcto a las NQ como recurso terapéutico en Pediatría
- Debemos actualizar lo conocido sobre el potencial daño articular
- Estos ATB son un recurso valioso para el tratamiento oral de infecciones graves
- La ciprofloxacina es el único agente oral activo frente a *P. aeruginosa*

Quinolonas

1960/1970	1980	1990	2000	2000/2010
Acido nalidíxico	Acido oxolínico Acido Pipemídico Cinoxacina	Norfloxacin Ciprofloxacina Pefloxacina Ofloxacina	Levofloxacina Gatifloxacina Sparfloxacina Trovafloxacina	Moxifloxacina
1° generación		2° generación	3° generación	4° generación



Qué más sabemos sobre el daño articular relacionado con las Q ?

- La artropatía se vió prácticamente en todas las especies animales estudiadas y en algunos casos con dosis y concentraciones tisulares dentro del margen terapéutico potencial del antimicrobiano.
- La máxima predisposición a la artropatía ocurre en el período de desarrollo del animal, mientras el cartílago articular todavía es inmaduro
- Se pueden observar erosiones del cartílago articular, líquido sinovial, necrosis de condrocitos y alteración de la matriz extracelular.
- Se ha observado con mayor frecuencia con la administración de dosis altas, durante períodos prolongados y en articulaciones que soportan el peso corporal.
- Se señaló que las diferencias farmacocinéticas entre las distintas quinolonas podrían relacionarse con diferencias en el riesgo de producir artropatía aunque no existen datos concluyentes



Qué más sabemos sobre el daño articular relacionado con las Q ?

Autor	N°	Fármaco	Tpo de seguimiento	Variable evaluada
Schaad, Wedgwood, Krucko	11	Acido nalidíxico	3 – 12 años	Evaluación clínica
Adam	50	Acido nalidíxico	2 años	Radiografía
Cruciani et al	21	Norfloxacin	2 a 5 años	Radiografía
Schaad et al	18	Ciprofloxacina	4 a 6 meses	RMN
Schaad et al	2	Ciprofloxacina	3 años	RMN y estudio histopatológico
Arico et al	5	Norfloxacin	7 años	RMN y evaluación clínica
Pradhan et al	53	Ciprofloxacina	2 años	RMN a los 15 días de tratamiento y evaluación clínica
Betheel et al	326	Cirpofloxacina Ofloxacina	2 años	Evaluación clínica



Qué más sabemos sobre el daño articular relacionado con las Q ?

- La valoración del riesgo de aparición de la artropatía en la especie humana no es sencilla, ya que por razones éticas no se han realizado estudios adecuados con dicho objetivo en niños.
- Se cuenta con información escasa de estudios que, a menudo, son observacionales y tienen importantes limitaciones metodológicas.
- Otra dificultad es que existe de cierta confusión de los términos usados en las publicaciones (artropatía , condropatía , daño articular)
- El término más adecuado es el de la condropatía ya que puede demostrarse por histología o por una técnica de diagnóstico por la imagen de alta precisión como la resonancia magnética nuclear



Qué más sabemos sobre el daño articular relacionado con las Q ?

- Anualmente en los Estados Unidos se reporta un total de 2,7 millones de prescripciones médicas de alguna quinolona en niños
- 300.000 dosis fueron en niños menores de 2 años de edad.
- Al momento actual no se han reportado casos de toxicidad articular en niños tratados con Q , lo que sugeriría especificidad de especie .



Qué más sabemos sobre el daño articular relacionado con las Q ?

- El porcentaje de artralgias transitorias observadas en niños tratados con quinolonas es similar al observado en adultos (0.8% a 4%)
- Los estudios con gatifloxacina con pacientes pediátricos seguidos por 12 meses demostraron un crecimiento normal
- Los recién nacidos tratados con ciprofloxacina fueron evaluados un año después y comparados con un grupo control sin evidencia de toxicidad articular aguda y con un crecimiento normal 12 meses después



Conclusión

- Hasta ahora, en humanos no se observó la condropatía descrita en animales de experimentación
- Sin embargo, se debe seguir manteniendo una actitud prudente y limitar su uso de Q a casos individualizados de ciertas infecciones complicadas para las que no se dispone de opciones más seguras
- **RECORDAR :**
 - El número de pacientes en quienes se ha descartado la lesión del cartílago articular con los métodos óptimos sea relativamente pequeño
 - Se han descrito otras alteraciones articulares y tendinosas potencialmente relevantes
 - Se ha publicado el caso de un adolescente con poliartropatía destructiva en el que no se descarta la relación del evento con un tratamiento prolongado con pefloxacina
 - En la gran mayoría de las indicaciones potenciales de las NQ existen otras alternativas terapéuticas .

[Nuevas Quinolonas : otras toxicidades]

- Temafloxacin fue retirada del mercado por relacionarse con casos de síndrome urémico hemolítico (frecuencia calculada *1/3500 casos*)
- Sparfloxacin tiene mayor incidencia de fotosensibilidad (2%) respecto de otras NQ
- Trovafloxacin fue retirada del mercado por producir toxicidad hepática grave
- Grepafloxacin se relacionó con prolongación del QT



Qué aportan las N Q como recurso terapéutico actual ?

¿Por qué la necesidad de nuevas quinolonas?

- Para contar con compuestos más activos frente
 - Cocos Gram positivos como *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus grupo viridans*, *Enterococcus*
 - *Staphylococcus*, principalmente resistentes a meticilina.
 - Bacterias intracelulares (*Mycoplasma sp*, *Chlamydia sp*, *Legionella sp*).
 - Bacterias anaerobias, particularmente *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.* y otras
 - Bacilos Gram negativos, (enterobacterias y no fermentadores)
 - Bacterias fastidiosas



Qué aportan las N Q como recurso terapéutico actual ?

	Ciprofloxacina	Levofloxacina	Moxifloxacina
<i>S. pneumoniae</i>	-/+	+	++
<i>S. aureus</i>	+/-	+	+
<i>BGN</i>	++	+	++
<i>Pseudomonas spp</i>	++	-	+/-
<i>Bacterias intracelulares</i>	+	+	+
<i>Anaerobios</i>	-	-	++

Actividad de las NQ contra *S.pneumoniae*

	Ciprofloxacina	Levofloxacina	Moxifloxacina
CIM ₉₀ frente a <i>S.pneumoniae</i> (μ g/ml)	0.5 – 8	0.25 – 2	0.006 – 0.25

Actividad de las NQ contra *Streptococos y Enterococos*

CIM ₉₀ (μ g/ml)	<i>S. pyogenes</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>
Ciprofloxacina	0.5 – 4	1 – 32	2 – 8
Levofloxacina	0.4 – 2	0.5 – 1	1
Moxifloxacina	0.06 – 0.5	0.25 – 8	1 – 4

Actividad de las NQ contra *Staphylococcus*

CIM ₉₀ (μ g/ml)	<i>S. aureus</i> MS	<i>S. aureus</i> MR
Ciprofloxacina	0.5 – 8	16 – 128
Levofloxacina	0.06 – 0.5	16
Moxifloxacina	0.015 – 0.5	1 – 8

Actividad de las NQ contra Patógenos Respiratorios

CIM ₉₀ (μ g/ml)	<i>H. influenzae</i>	<i>M. catharralis</i>
Ciprofloxacina	0.015	0.03
Levofloxacina	0.015	0.008
Moxifloxacina	0.004	0.008

Actividad de las NQ contra Bacterias intracelulares

CIM ₉₀ (μ g/ml)	<i>C. pneumoniae</i>	<i>M. pneumoniae</i>	<i>L. pneumophila</i>
Ciprofloxacina	2	1	0.015
Levofloxacina	2	0.03	0.03
Moxifloxacina	0.12	0.06	0.004
Claritromicina	0.015	0.015	0.03

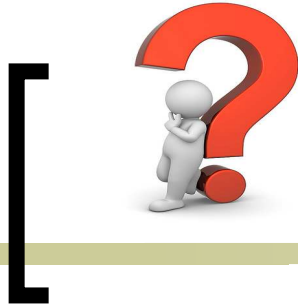
Actividad de las NQ contra Anaerobios

CIM ₉₀ (μg/ml)	<i>Bacteroides</i> <i>spp</i>	<i>Prevotella spp</i>	<i>Fusobacterium</i> <i>spp</i>	<i>Clostridium</i> <i>spp</i>
Ciprofloxacina	16 – 32	4 – 32	2 – 8	0.32 – 0.5
Levofloxacina	2 – 8	2 – 4	0.5 – 1	0.06 – 0.32
Moxifloxacina	0.25 – 0.5	1 – 2	0.5 – 1	0.03 – 0.25
Metronidazol	1 – 4	4 – 8	2 – 4	2 – 4



Conclusión

- En Pediatría no son drogas de elección en ninguna situación
- Pueden venir a dar una respuesta en el tratamiento de infecciones por SpRP y SAMR
- Pueden ser opciones para finalizar el tratamiento de infecciones severas VO
- Pueden ser ATB coadyuvantes en el tratamiento de infecciones por BGNNF MR



Es verdad que el desarrollo de resistencia es tardío ?

- La resistencia a las NQ existe y debe vigilarse
- Actualmente , el problema más relevante frente al uso potencial de las NQ en Pediatría es la posible inducción de resistencia en las bacterias que colonizan e infectan a la población pediátrica : *S. pneumoniae* y el *H.influenzae*.

[Mecanismo de resistencia a Q F :]

- Son de dos tipos, por alteración del sitio blanco y por alteración de la permeabilidad.
- Las alteraciones del sitio blanco se producen por mutación espontánea a nivel cromosómico por alteración de una de las subunidades de la enzima denominada ADN girasa (la ADN girasa está constituida por dos subunidades A y dos subunidades B).
- Las alteraciones de permeabilidad incluyen la modificación de expresión de porinas y un sistema de bombas de eflujo que promueve la excreción del fármaco hacia el medio extracelular.

A

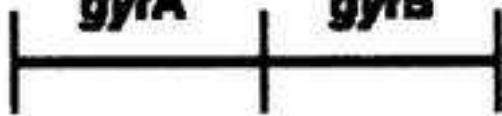
Ciprofloxacina



girasa

gyrA

gyrB



B

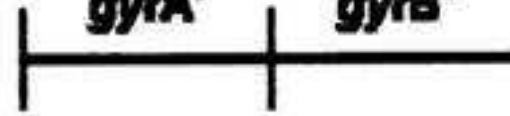
Ciprofloxacina



girasa

gyrA'

gyrB'



Sp y resistencia a FQ

- En EE UU de muestras respiratorias : 3.6%
- En Canadá : 2%
- En España : 5.3%
- En Irlanda del Norte : 15%
- En Hong Kong : 12%

Sp y resistencia a FQ

En Argentina (SIREVA 2012)



- cefuroxima 31%
- cefotaxima: para meningitis 14,6% (RA 2%) y no meningitis 4,2% (RA 0,1%)
- trimetoprima-sulfametoxazol:55,4%
- eritromicina 6,4%
- cotrimoxazol mantuvo resistencias elevadas entre 54% y 58%
- eritromicina y tetraciclinas aumentaron del 4% al 6%
- rifampicina, levofloxacin y vancomicina, no registraron resistencia.



Conclusión

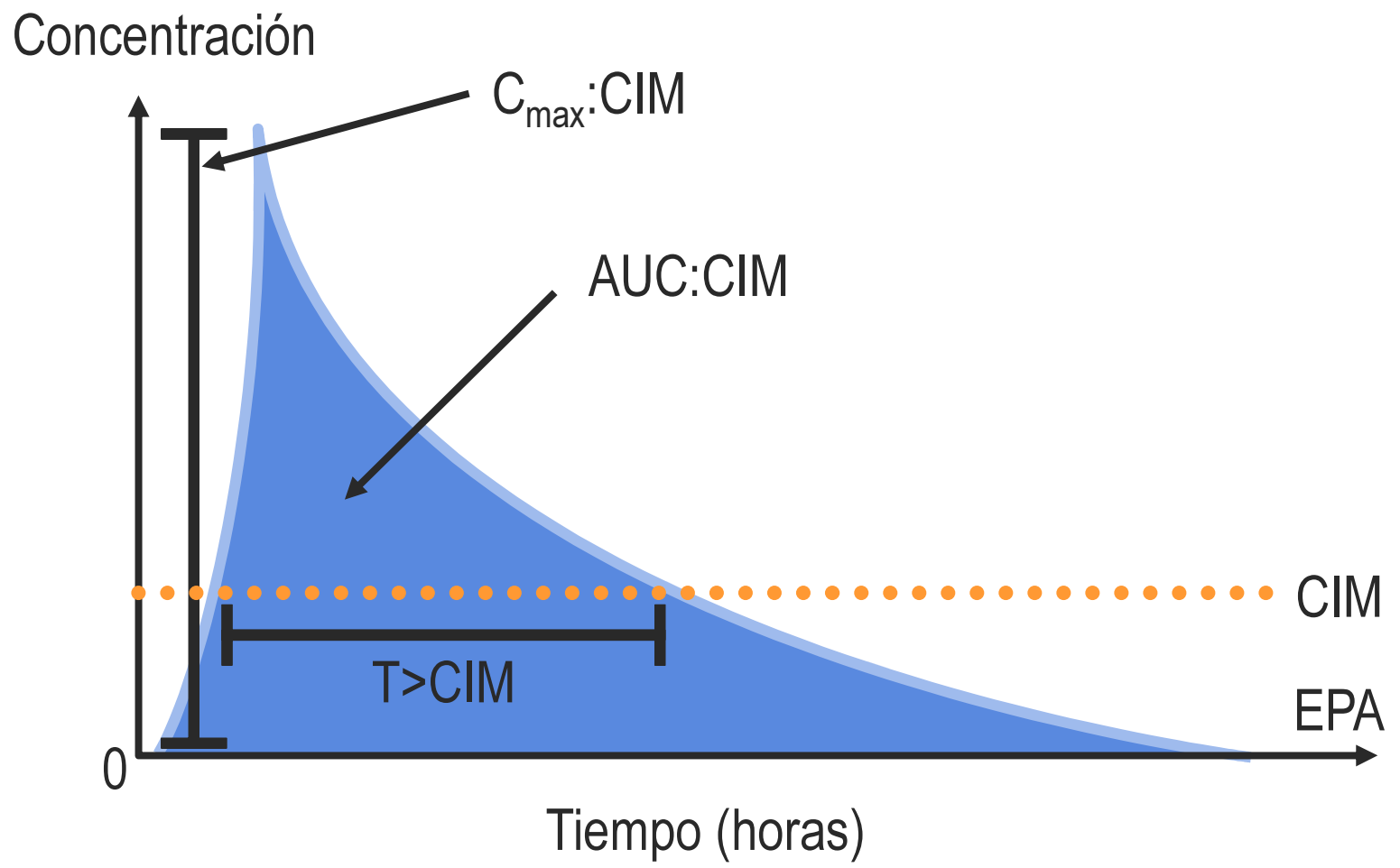
- A pesar de ser compuestos que actúan sobre el DNA bacteriano la resistencia aparece rápidamente
- El desarrollo de mecanismos de eflujo inactivan a todas las Q



N Q : Cómo utilizarlas ?

- Recordando que la actividad y eficacia de las NQ es concentración dependiente
- Analizando siempre la situación clínica y evaluando otras opciones terapéuticas
- Manteniendo la vigilancia de los perfiles de resistencia

[Parámetros PK/PD eficacia ATB in vivo]



Parámetros PK/PD predictivos

Parámetro
correlaciona
con eficacia

T>CIM

AUC: CIM

C_{max}: CIM

Ejemplos

Penicilina
Cefalosporinas
Carbapenems
Macrólidos

Azitromicina
Fluoroquinolonas
Ketólidos

Fluoroquinolonas
Aminoglucósidos

Muerte
bacteriana

T-dependiente

Concentración-
dependiente

Concentración-
dependiente

Objetivo
Terapéutico

Optimizar duración
de exposición

**Maximizar
exposición**

**Maximizar
exposición**

Drusano & Craig. J Chemother 1997;9:38–44

Drusano et al. Clin Microbiol Infect 1998;4 (Suppl. 2):S27–41

Vesga et al. 37th ICAAC 1997



N Q : Cómo utilizarlas ?

Fármaco	Vía	Dosis (mg/kg)	Dosis/día (n.º)	Dosis máxima Diaria (mg)
Ciprofloxacina	v.o.	15-30	2-3	1.500
	i.v.	10-20	2	1.000
Levofloxacina	v.o.	15	1	1.000
	i.v.	10-20	1	1.000



Conclusión

- Las NQ deben usarse sólo en situaciones especiales
- El uso racional con sustento clínico y bacteriológico es la clave para la indicación correcta
- Es importante utilizar la dosis correcta , no es racional prolongar el tiempo de exposición



N Q : Cuándo indicarlas ?

- La única indicación pediátrica absoluta según la FDA es el uso de ciprofloxacina por vía oral en niños expuestos a la bacteria productora del “ántrax”
- La indicación pediátrica según la EMA es el uso de ciprofloxacina en pacientes con FQP
- Existen muchas otras indicaciones posibles :
 - Exacerbaciones respiratorias en niños con FQP
 - IU producidas por BGN resistentes
 - Infecciones osteoarticulares por BGN
 - Infecciones gastrointestinales con compromiso sistémico por Enteropatógenos resistentes
 - Neutropenia febril en niños de bajo riesgo
 - Sepsis y meningitis en RN producidas por BGN resistentes
 - Neumonía asociada a cuidados de la salud producida por BGN resistentes
 - Otitis Media Crónica
 - Otitis Media Recurrente o con fallas al tratamiento convencional
 - TBC resistente
 - Infecciones por Micobacterias atípicas

[

]

Gracias

