



FLUROQUINOLONAS: EVIDENCIA SOBRE RIESGOS EN NIÑOS.

Dras. Valentina Catenaccio, Noelia Speranza

Las quinolonas son antibióticos utilizados en múltiples patologías, entre ellas infecciones del tracto urinario, respiratorio, cutáneas, óseas, entre otros. Son antibióticos bactericidas de amplio espectro antimicrobiano, con características farmacocinéticas muy favorables, como su alta biodisponibilidad, gran volumen de distribución, logrando buenas concentraciones en tejidos de difícil acceso, por ejemplo hueso (1).

Su espectro de acción abarca *Proteus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, y varias especies de *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter* y *Campylobacter*. Algunas fluoroquinolonas son activas contra *Pseudomonas* spp., y ciprofloxacina y levofloxacina se utilizan en infecciones sistémicas. Presentan buena actividad in vitro contra estafilococos, pero son menos activas contra las cepas resistentes a la meticilina. La actividad contra los estreptococos es significativamente mayor con levofloxacina, gemifloxacina y moxifloxacina. Varias bacterias intracelulares son inhibidas por las fluoroquinolonas como *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Brucella* y *Mycobacterium* (incluida *Mycobacterium tuberculosis*) (2) (Tabla 1).

Tabla 1. Espectro antimicrobiano de las quinolonas.

Generación	Espectro de actividad
Primera generación (ác. nalidixico, ac. pipemídico).	Enterobacterias, BGN (<i>E. Coli</i> , <i>Proteus</i> spp, <i>Klebsiella</i> spp, <i>Enterobacter</i> spp, <i>Serratia</i> spp, <i>Salmonella</i> spp, <i>Shigella</i> spp.)
Segunda generación (ciprofloxacina, norfloxacina)	Mismo que 1a. generación más BGN: <i>P. aeruginosa</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Acinetobacter</i> spp, <i>H. influenzae</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>V. cholerae</i> , <i>Campylobacter</i> spp. Cocos gram positivos: <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> . Atípicos: <i>C. trachomatis</i> , <i>Mycoplasma</i> spp.
Tercera generación (levofloxacina)	Mismas que 2da generación más: <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> . Atípicos: <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> .
Cuarta generación (moxifloxacina,	Mismas que 3era generación más:

<p>gatifloxacina).</p>	<p>anaerobios <i>Bacteroides</i> spp, <i>Clostridium</i> spp. Atípicos: <i>L. pneumophila</i>, <i>C. pneumoniae</i>, <i>M. pneumoniae</i>, <i>Ureaplasma</i> spp.</p>
------------------------	---

BGN: bacilos gram negativos.

Este espectro de acción ha motivado el uso indiscriminado, haciendo el mismo irracional, favoreciendo por lo tanto la presencia de resistencia bacteriana a dicho grupo terapéutico, así como la manifestación de efectos adversos que han motivando a las principales agencias reguladoras de medicamentos a realizar notificaciones y alertas.

Sin embargo, su utilización en niños ha sido restringida históricamente debido a su perfil de seguridad (3).

En adultos, últimamente se han reforzado las restricciones de uso. En los últimos años la FDA emitió alertas en cuanto al riesgo de este grupo de antibióticos a nivel neurológico y musculoesquelético. En agosto de 2013 advirtió sobre el riesgo de neuropatía periférica como efecto adverso serio con su administración por vía oral o intravenosa. Estos efectos adversos pueden ocurrir de forma temprana luego de la toma y pueden ser permanentes (4).

En diciembre de 2016 advierte que los efectos secundarios graves relacionados con fluoroquinolonas por lo general superan los beneficios para los pacientes con sinusitis, bronquitis e infecciones del tracto urinario sin complicaciones para los que existen otras opciones de tratamiento. En estos pacientes las fluoroquinolonas deben reservarse cuando no se tiene alternativas de tratamiento. A través de una evaluación de seguridad de la FDA se ha demostrado que las fluoroquinolonas, cuando se usan de manera sistémica (ya sea en comprimidos, cápsulas o inyecciones), están relacionadas con efectos secundarios graves discapacitantes y potencialmente permanentes que pueden presentarse juntos. Estos efectos secundarios pueden involucrar tendones, músculos, articulaciones, nervios y el sistema nervioso central (5,6). En julio de 2018 se reportaron casos de hipoglicemia y efectos secundarios sobre la salud mental. En esta alerta se resumen también notificaciones de años anteriores (7).

En diciembre 2018 se emite una actualización de alerta de mayo 2017, en donde se comunica que aquellos antibióticos que contengan fluoroquinolonas, pueden aumentar la ocurrencia de eventos raros pero graves de rupturas o desgarros en la arteria aorta. Este riesgo puede ocurrir con fluoroquinolonas por vía oral o parenteral. Las personas con mayor riesgo incluyen aquellas con antecedentes de obstrucciones o aneurismas de aorta u otros vasos sanguíneos, hipertensión, ciertos trastornos genéticos que involucran cambios en los vasos sanguíneos y las personas de edad avanzada (8).

La AEMPS en abril 2019 a partir de las reacciones adversas ya mencionada, realiza las siguientes recomendaciones (9):

1. Los medicamentos que contienen cinoxacina, flumequina y ácido nalidíxico (en España no existen medicamentos comercializados con ninguno de estos principios activos), así como ácido pipemídico, se retirarán del mercado.

2. Estos antibióticos no deben prescribirse para el tratamiento de infecciones autolimitadas o leves (como faringitis, amigdalitis y bronquitis aguda) o para la profilaxis de la diarrea del viajero o de las infecciones recurrentes de las vías urinarias bajas o para infecciones no bacterianas, por ejemplo, prostatitis no bacteriana (crónica) o para infecciones de leves a moderadas (incluidas cistitis no complicadas, exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rinosinusitis bacteriana aguda y otitis media aguda), a menos que otros antibióticos comúnmente recomendados para estas infecciones se consideren inadecuados o a pacientes con antecedentes de reacciones adversas graves tras la administración de este tipo de antibióticos.
3. Estos medicamentos deberán prescribirse con especial precaución a personas de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal, pacientes que hayan recibido trasplantes de órganos sólidos y pacientes tratados concomitantemente con corticosteroides, ya que en estos grupos, el riesgo de sufrir tendinitis y rotura tendinosa puede verse aumentado.
4. Se debe evitar el uso concomitante de corticosteroides con fluoroquinolonas.
5. Indique a los pacientes que interrumpan el tratamiento y acudan al médico ante la aparición de los primeros signos/síntomas sugestivos de una reacción adversa grave, como por ejemplo: tendinitis, rotura tendinosa, mialgia, debilidad muscular, dolor y/o tumefacción articular, neuropatía periférica y efectos sobre el sistema nervioso central.

En el siguiente artículo se analizó el perfil de seguridad de quinolonas con especial interés en sus efectos en la población pediátrica, y las implicancias en éstos de las últimas recomendaciones de uso en adultos.

Dentro de los efectos adversos más conocidos de las quinolonas se destacan: gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), hematológicos (leucocitopenia, eosinofilia, trombocitopenia), cardiovasculares (prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares y torsade de pointes y se han reportado casos de aneurismas aórticos) y a nivel neurológico (fundamentalmente en personas predispuestas) convulsiones, ansiedad, alucinaciones, reacciones maniacas o psicóticas, insomnio y parestesias. En cuanto a esto, último si bien las fluoroquinolonas presentan una neurotoxicidad menor que las quinolonas no fluoradas, ésta no es despreciable. Dentro de los efectos adversos musculoesqueléticos se destacan tendinitis, rotura tendinosa, mialgias, debilidad muscular, artralgias y edema articular (10-12) (Tabla 2)

Tabla 2. Principales reacciones adversas de las fluoroquinolonas.

	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida

Trastornos cardiovasculares			Taquicardia		Arritmias ventriculares, torsade de pointes (principalmente en ptes. Con FR de prolongación intervalo QT)
Trastornos musculoesqueléticos		Dolor, artralgias	Artritis, tendinitis, rotura de tendones (principalmente tendón de Aquiles)		
Trastornos GI	Náuseas, vómitos, diarrea.			Pancreatitis	
Trastornos psiquiátricos		Hiperactividad psicomotriz, agitación.	Confusión, desorientación, alucinaciones	Reacciones psicóticas ideas/pensamientos suicidas, suicidios consumados	
Trastornos SNC	Cefalea, mareos, trastornos del sueño		Temblores, convulsiones, parestesias, disestesias	Migraña, trastorno de la coordinación, trastorno de la marcha.	Neuropatía periférica

*Frecuentes: (>1/100 y <1/10), poco frecuentes:(1/1.000 y <1/100), raras: (1/10.000 y <1/1.000),muy raras (< 1 / 10.000)

frecuencia no conocida: (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**FR: factores de riesgo, GI: gastrointestinales, SNC: sistema nervioso central.

Cuando comenzó el desarrollo de las quinolonas, los estudios pre-clínicos en animales juveniles mostraron alteraciones en el desarrollo del cartílago en articulaciones como tobillos, rodillas y cadera. Los efectos en articulaciones en animales dependen de la especie involucrada, de la dosis y del tipo de fluoroquinolona utilizada. Se ha observado mayor

susceptibilidad en perros y ratas (ácido pipemídico y nalidíxico respectivamente). En ratones y monos no se ha observado este efecto adverso. Hablando del tipo de quinolona, el ácido nalidíxico es la que más se ha relacionado con este efecto. No se conoce aún el mecanismo de lesión, si bien la teoría principal es que se debe a la inhibición de la síntesis de ADN en condrocitos inmaduros, también se piensa que puede existir daño directo del cartílago, déficit de magnesio por efecto quelante, entre otros.

Debido a estos efectos y la posibilidad de observar efectos similares en niños es que históricamente no se recomienda el uso de quinolonas en pediatría, y se ha reservado su uso a situaciones en las que el beneficio supera el riesgo. La Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda limitar el uso de fluoroquinolonas en niños exclusivamente a infecciones causadas por microorganismos multirresistentes para los cuales no existe una alternativa más eficaz ni más segura o no existan otras opciones disponibles por vía oral. (13)

Actualmente las indicaciones aprobadas de quinolonas en pediatría para la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la Food and Drug Administration (FDA) se muestran en la Tabla 1 (10-12).

Tabla 1. Indicaciones aprobadas en niños de quinolonas por la AEMPS y FDA, y recomendaciones de la AAP.

Quinolona	Indicaciones AEMPS	Indicaciones FDA	Recomendaciones AAP
Cirpofloxacina	Infecciones broncopulmonares en fibrosis quística, causada por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis. Carbunco por inhalación (profilaxis después de la exposición y tratamiento curativo). Tratamiento de infecciones graves en niños y adolescentes cuando se	Pielonefritis. Post exposición antrax inhalado Tratamiento y prevención de infección por <i>Yersinia pestis</i>	Infecciones por <i>Pseudomonas aureginosa</i> y microorganismos multirresistentes

	considere necesario.		
Levofloxacin	No aprobada	Post exposici3n antrax inhalado	Infecciones por <i>Psuedomona auregionsa</i> (osteoarticular, pulomonar en fibrosis quistica), Micobacterias sensibles

Se analiz3 la evidencia disponible en ni1os sobre la seguridad de las quinolonas y se describen los resultados de 4 de ellos:

Seguridad ciprofloxacina:

Una revisi3n sistemática publicada en 2011 evalu3 la seguridad de ciprofloxacina en pediatria e incluy3 estudios en los cuales se realizara tratamiento con ciprofloxacina y otras quinolonas (por cualquier v1a de administraci3n y para cualquier enfermedad) en la poblaci3n pediatria (0 a 17 a1os). Las variables pre-especificadas fueron: presencia de artropat1a (dolor en articulaciones, edema, alteraciones del movimiento o radiogr1ficas), otro efecto adverso vinculado a ciprofloxacina, interacciones con ciprofloxacina y muerte vinculada al uso de ciprofloxacina.

Se clasific3 a los grupos etarios como neonatos (pretérminos y t3rminos), lactantes (28 d1as-23 meses), ni1os (2 a 11 a1os) y adolescentes (12 a 17 a1os).

Se evalu3 la causalidad de la artropat1a en relaci3n al tiempo de exposici3n al f1rmaco, presencia de otras enfermedades y medicamentos.

En cuanto a los resultados se identificaron 105 estudios, la mayor1a reportes de casos, sin embargo la mayor1a de los pacientes (88%) proven1an de estudios de cohortes o series de casos. (Tabla 2) (14)

Tabla 2. Res3men de los 105 estudios incluidos en la revisi3n sistemática sobre seguridad de cirpofloxacina, 2011.

Type of study	Frequency (N=105)	Number of patients (N=16 184)
Case series	46	8876
Case report	24	24
RCT	15	1787
Cohort study	12	5368
Pharmacokinetic	5	79
Non-RCT	3	50
Route of administration	Frequency (N=105)	Number of patients (N=16 184)
Oral	39	1871
Intravenous	25	329
Intravenous and oral	19	6489
Not reported	16	6905
Topical	6	590
Age group	Frequency (N)*	Number of patients[†]
Children	67	NA
Adolescents	53	NA
Infants	40	NA
Preterm neonates	19	NA
Neonates (GA not stated)	18	NA
Term Neonates	9	NA

La dosis más utilizada fue 10 a 30 mg/kg/día de ciprofloxacina (vía oral o intravenosa), y la duración media del tratamiento fue 14 días.

Debido a falta de formas farmacéuticas adecuadas para niños, muchos estudios utilizaron suspensiones preparadas de ciprofloxacina granular, comprimidos pulverizados en líquidos dulces, y otros aplastados y mezclados con jugo de cereza.

Se reportaron eventos adversos en 68 estudios (37 reportaron no tener eventos adversos).

De los 16184 niños expuestos a ciprofloxacina, 1065 presentaron eventos adversos. Se estimó un riesgo de 7% (IC 3.2 a 14%). Los eventos adversos más frecuentes fueron: problemas músculo esqueléticos, alteración de función hepática, náuseas, vómitos y alteraciones de glóbulos blancos. (Tabla 3)

Tabla 3. Resumen de los eventos adversos a ciprofloxacina reportados en la revisión sistemática sobre seguridad de ciprofloxacina, 2011.

AEs	Frequency
Musculoskeletal	232*
Abnormal liver function tests	139
Nausea	75
Blood cell count derangements	57
Vomiting	56
Rash	51
Injection site reaction	47
Headache	41
Hearing/eye associated AEs	42
Abdominal pain/discomfort	38
Diarrhoea	36
Psychiatric disorders	18
Dizziness/decreased consciousness	13
Pruritus	2
Irritability/anxiety/nervousness	12
Photosensitivity	10
Acute renal failure/impaired renal function	9
Abdominal distension	8
Allergy/anaphylactoid reaction	7
Oral cavity abnormalities	6
Bleeding	6
Hemiparesis/hypotonia/hyperreflexia/ataxia	5
Fever/hot flushes	5
Rigors/shivering/tremors	4
Interstitial nephritis	4
Others [†]	34
Not specified [‡]	98
Total	1065

Ocurrió una muerte en un neonato debido a una reacción anafiláctica a ciprofloxacina intravenosa.

Se observaron 6 interacciones con ciprofloxacina: 4 con aminofilina (2 irritabilidad, 1 temblores, 1 sofocos) y dos pacientes presentaron enlentecimiento de eliminación con metrotexate.

Acerca del riesgo de artropatía, 32 estudios reportó este evento, mientras 73 estudios no lo reportaron. No hubo evidencia de relación de la artropatía con la dosis o la duración del tratamiento. El riesgo estimado fue de 1,6% (IC 0,9 a 2,6%) o 16 por 1000 pacientes que recibieron ciprofloxacina. La media en edad de presentación fue 10 años. El tiempo de desarrollo de la artropatía fue reportado en 12 estudios y la media en días fue 6 días. El niño más pequeño que la presentó fue de 7 meses. El tratamiento fue discontinuación del fármaco, continuación, uso de analgésicos o reducción de la dosis. Todos los casos mejoraron o se resolvieron. Artralgia se encontró en 50% de los eventos, 4 pacientes discontinuaron el tratamiento por artralgia, la cual se resolvió en 3 pacientes (sin datos el cuarto paciente). Siete estudios (531 casos y 674 controles) evaluaron los efectos de ciprofloxacina en el crecimiento de pacientes luego del seguimiento por 6 a 50 meses. Ninguno encontró diferencias significativas entre ciprofloxacina y el control. La mayoría de los eventos músculo-esqueléticos (86%) fue clasificado como posiblemente relacionado a

ciprofloxacina. La prueba de reexposición se hizo en 8 pacientes, fue positiva solo en un paciente con fibrosis quística. (Tabla 4)

Tabla 4. Resumen de los eventos musculoesqueléticos reportados de los 32 estudios de la revisión sistemática sobre seguridad de ciprofloxacina, 2011.

Musculoskeletal events	Frequency (%)
Arthralgia	130 (50.0)
Tendon or joint disorder	48 (19.0)
Reduced movement/stiffness	39 (15.0)
Joint swelling	8 (3.0)
Radiological confirmed arthropathy	6 (2.3)
Myalgia	4 (1.6)
Arthritis	3 (1.2)
Pain in extremity	1 (0.4)
Osteitis	1 (0.4)
Unknown	18 (7.0)
Total	258* (100)

*258 musculoskeletal events occurred in 232 patients.

Se incluyeron 2 estudios controlados que evaluaron el riesgo de artropatía. Un estudio de cohortes prospectivo que incluyó 264 casos y 249 controles (incluyendo también pacientes con fibrosis quística), se siguió por 15 días luego de la última dosis de tratamiento. Se estimó un OR de eventos adversos musculoesqueléticos en el grupo de fluoroquinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina y oxacina) de 9,3 comparado con otros antibióticos (IC 95% 1,2 A 195, $p=0,02$)

Otro estudio de cohortes retrospectivo utilizó la base de datos de la farmacia incluyó pacientes expuestos a fluoroquinolonas y azitromicina, y evaluó el riesgo potencial de alteraciones en articulaciones o tendinosas diagnosticados hasta los 60 días luego de la exposición. El estudio incluyó 4500 pacientes que recibían ciprofloxacina y 1500 ofloxacina, comparado con 15000 que recibieron azitromicina. El RR estimado para alteraciones en tendones o articulaciones fue 1,04 para ciprofloxacina (IC 95% 0,72 a 1,51) y 1,04 (IC95% 0,55 a 1,84) para ofloxacina, sin significancia estadística.

En suma en esta revisión sistemática los eventos adversos más frecuentes asociados a ciprofloxacina fueron los musculoesqueléticos, seguidos por alteración de función hepática, náuseas, vómitos y alteraciones de glóbulos blancos. Dentro de estos eventos la artralgia fue el más frecuente (50%), las alteraciones tendinosas y de articulaciones siguieron en proporción (19 y 15% respectivamente). Los eventos de artropatía fueron reversibles y la mayoría de ellos leves. Sólo se detectó un caso de tendinitis de Aquiles. De los estudios incluidos sólo 2 fueron controlados y sólo 1 fue prospectivo, por lo cual el estudio de causalidad debe tomarse con precaución.

Seguridad levofloxacina:

En 2014 se llevó a cabo un estudio con seguimiento a 2 y luego 12 meses, que incluyó 2233 pacientes donde se observó mayores eventos músculo esqueléticos en grupo con levofloxacina que con el control (a los 2 meses 2.1% vs 0.9% y a los 12 meses, 3.4% vs 1.8%, $p=0.025$). Aunque la diferencia fue estadísticamente significativa, 85% de estos

trastornos consistió en artralgia, sin signos objetivos de enfermedad articular documentados por los investigadores (15). Se realizó seguimiento a 5 años en 9% de los pacientes incluidos en cada grupo del estudio anterior y no se encontraron diferencias entre grupos de eventos músculo esqueléticos (16).

Seguridad moxifloxacina:

Un ensayo clínico controlado publicado en 2018 evaluó la seguridad y eficacia de moxifloxacina (vía oral o intravenosa) en niños con infecciones abdominales complicadas (comparado con ertapenem seguido de amoxicilina-clavulánico oral) en 458 pacientes entre 3 meses y 17 años. La duración media del tratamiento fue 8 días (1 a 24). La tasa de incidencia global de cualquier evento adverso fue similar entre los brazos de tratamiento, pero la relacionada a fármacos fue mayor con moxifloxacina (14.3% vs 6.7%). La incidencia de la prolongación del intervalo QT relacionada a fármacos fue 7% en el brazo de moxifloxacina (IC 95%: 4,4 a 10,3 y de 1,3% en el brazo control (IC 95%: 0.2–4.7). Ningún caso fue sintomático. Diez pacientes (3.3%) descontinuaron moxifloxacina precozmente debido a la prolongación del intervalo QT no corregida. No hubo diferencias en la incidencia de eventos musculoesqueléticos. (17)

En una revisión no sistemática publicada en 2017 (3) se describe la falta de evidencia (estudios caso control) en seres humanos del riesgo de toxicidad inducida por ácido nalidíxico en el cartílago, ni diferencias en las curvas de crecimiento, hallazgos funcionales y radiológicos en las articulaciones en comparación con los casos de control. Las revisiones retrospectivas y prospectivas del uso de ciprofloxacina para el tratamiento de infecciones broncopulmonares agudas en pacientes con fibrosis quística no han demostrado una mayor incidencia de eventos musculoesqueléticos adversos. Las artralgias, cuando se describieron, fueron generalmente de intensidad leve a moderada, autolimitadas, y con frecuencia ocurrieron en pacientes con fibrosis quística., sin embargo la interpretación debe ser cautelosa, debido a la enfermedad de base. Ciprofloxacina también se ha utilizado en neonatos para el tratamiento de patógenos resistentes a múltiples fármacos. De 5 estudios de cohortes, 308 pacientes recibieron ciprofloxacina y 692 pacientes fueron utilizados como controles si recibían un tratamiento con antibióticos alternativos o ningún tratamiento con antibióticos. Se identificaron 143 neonatos adicionales tratados con ciprofloxacina a través de 27 informes de casos o casos clínicos. No se informaron eventos adversos graves durante el tratamiento o el seguimiento en ninguno de los grupos. El impacto a corto y largo plazo de la ciprofloxacina en el daño y el crecimiento del cartílago no fue significativamente diferente entre los 2 grupos. Las autoras concluyen que a pesar de los numerosos beneficios del punto de vista farmacocinético y farmacodinámico en el tratamiento de infecciones resistentes a múltiples antibióticos, los pediatras se han mostrado escépticos sobre la utilización de fluoroquinolonas debido a los hallazgos experimentales de artropatía en animales juveniles. Hasta la fecha, la mayoría de los datos no han podido demostrar las secuelas musculoesqueléticas significativas. Las artralgias, cuando aparecen, son transitorias y de resolución espontánea después de la interrupción del tratamiento. Tampoco hay datos que demuestren tendinopatía o rotura de tendón en niños. Si les parece importante destacar el riesgo de resistencia bacteriana a las fluoroquinolonas con uso excesivo y / o innecesario, principalmente en la población adulta. Por lo tanto, indican que

es crucial optimizar el uso de fluoroquinolonas en niños y adultos cuando esté indicado e implementar estrategias de *stewardship* para limitar el uso de fluoroquinolona cuando sea innecesario.

Por lo tanto y coincidiendo con esta línea de pensamiento, si bien las fluoroquinolonas presentan riesgo de efectos adversos músculoesqueléticos y su incidencia en pediatría varía entre 2 a 9%, el efecto más frecuente es la artralgia y la mayoría son efectos leves y autolimitados. A diferencia de los estudios en animales, los estudios en niños no han podido demostrar la dosis y tiempo dependencia (si bien parece plausible considerarlo) En estudios de seguimiento a largo plazo (hasta 5 años) no se ha observado lesiones en cartílago o secuelas músculo-esqueléticas ni alteraciones en el crecimiento en niños. No se han observado roturas tendinosas (tendón de Aquiles) como en adultos. Otros efectos adversos frecuentes observados en niños son náuseas, vómitos, alteraciones de transaminasas, glóbulos blancos y efectos cardiovasculares como la prolongación del QT. Este último efecto se ha observado sobre todo con moxifloxacin (donde mostró una incidencia significativamente mayor que el grupo control).

A pesar de que el riesgo de eventos adversos en general está menos documentado que en adultos (lo que podría explicarse por la menor exposición histórica que han tenido los niños a las quinolonas), con el fin de mantener la precaución (sumado a las nuevas restricciones impuestas recientemente al uso en adultos) y para limitar el aumento y difusión de resistencia antimicrobiana, se recomienda un uso juicioso y apropiado de esta clase de antibióticos. Sólo se justificaría en circunstancias especiales, en las que la infección es causada por un microorganismo multirresistente y/o no existen más alternativas efectivas y seguras. En caso que se el beneficio esperado supere el riesgo potencial y se prescriba en pediatría, se debe realizar una vigilancia activa de sus posibles efectos adversos.

Bibliografía

1. Florez J. Capítulo 65. Quinolonas, Sulfamidas, Trimetoprima, Cotrimoxazol, Nitrofurantoina, antisépticos. En: Farmacología humana 6a edición; Elsevier Masson.
2. Álvarez Hernández D, Garza Mayén G, Vázquez López R. Quinolonas. Perspectivas actuales y mecanismos de resistencia. Rev. chil. Infectol 2015;32(5).
3. Patel K, Goldman J Safety Concerns Surrounding Quinolone Use in Children J Clin Pharmacol. 2016 September ; 56(9): 1060–1075. doi:10.1002/jcph.715.
4. FDA. Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: FDA requiere cambios en la etiqueta para advertir acerca del riesgo de daño neurológico potencialmente permanente por el uso de antibióticos con fluoroquinolona inyectados o de uso oral. Disponible en:
<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/comunicado-de-la-fda-sobre-la-seguridad-de-los-medicamentos-fda-requiere-cambios-en-la-etiqueta-para>
5. FDA. La FDA actualiza las advertencias para los antibióticos que contienen fluoroquinolonas que se inyectan o se toman por vía oral debido a efectos secundarios discapacitantes. Disponible en:
<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-actualiza-las-advertencias-para-los-antibioticos-que-contienen-fluoroquinolonas-que-se>
6. Salud y Fármacos. Fluoroquinolonas. La FDA aconseja restringir el uso de antibióticos a base de fluoroquinolonas para ciertas infecciones sin complicaciones. Disponible en:

http://www.saludyfarmacos.org/lang/es/boletin-farmacos/boletines/ago201601/010_fluoroquinolonas/

7. Alerta FDA. Julio 2018. FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes. Disponible en:
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM612834.pdf>
8. FDA. La FDA advierte acerca del aumento en el riesgo de rupturas o desgarros en la aorta con los antibióticos que contienen fluoroquinolona en determinados pacientes. Disponible en:
<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-advierte-acerca-del-aumento-en-el-riesgo-de-rupturas-o-desgarros-en-la-aorta-con-los>
9. EMA. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios Quinolonas y fluoroquinolonas de uso sistémico: riesgo de reacciones adversas incapacitantes, de duración prolongada y potencialmente irreversibles y restricciones de uso. Abril 2019. Disponible en:
<https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2019/201904-DHPC-Fluoro-Quinolonas.pdf>
10. Ficha técnica ciprofloxacina. AEMPS. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62765/62765_ft.pdf
11. Ficha técnica levofloxacina FDA. Disponible en:
<https://www.fda.gov/media/75773/download>
12. Ficha técnica cirpofloxacina FDA. Disponible en:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/019537s086lbl.pdf
13. Jackson MA, Schutze GE; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. The Use of Systemic and Topical Fluoroquinolones. . Pediatrics. 2016;138(5): e20162706.
14. Adefurin A, Sammons H, Jacqz-Aigrain E, Choonara I. Ciprofloxacin safety in paediatrics: a systematic review. Arch Dis Child 2011;96:874–880.
15. Noel G, Bradley J, Kauffman R, Duffy C, Gerbino P, et al. Comparative safety profile of levofloxacin in 2523 children with a focus on four specific musculoskeletal disorders. Pediatr Infect Dis J. 2007;26(10):879-91.
16. Bradley J, Kauffman R, Balis D, Duffy C, Gerbino P, Maldonado S et al. Assessment of Musculoskeletal Toxicity 5 Years After Therapy with Levofloxacin. Pediatrics. 2014; 134(1):e146-e153
17. Wirth S, Emil S, Engelis A, Digtyar V, Criollo M, DiCasoli C et al. Moxifloxacin in Pediatric Patients With Complicated Intra-abdominal Infections: Results of the MOXIPEDIA Randomized Controlled Study. Pediatr Infect Dis J. 2018;37(8):e207-e213.
18. The Use of Systemic and Topical Fluoroquinolones. Jackson MA, Schutze GE; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Pediatrics. 2016;138(5): e20162706.
19. Principi N, Esposito S, Int J. Appropriate use of fluoroquinolones in children. Antimicrob Agents. 2015;45(4):341-6.