



Informe 6/2018. CM-AEP

22 de noviembre de 2018

INFORME TÉCNICO DEL CM-AEP SOBRE EL USO DE QUINOLONAS Y FLUOROQUINOLONAS EN NIÑOS

Autores: Esmeralda Núñez, Roi Piñeiro, Lourdes Cabrera, Belén Rodríguez, Santiago Manzano, Raquel Escrig, Cristina Calvo

Con fecha 10 de octubre de 2018, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emite una nota informativa que advierte del riesgo de reacciones adversas musculoesqueléticas y del sistema nervioso, incapacitantes, de duración prolongada y potencialmente irreversibles, en relación al uso de todas las quinolonas y fluoroquinolonas. Además, los laboratorios titulares de la autorización de comercialización de fluoroquinolonas, de acuerdo con la *European Medicines Agency* (EMA) y la AEMPS, comunicaron en la misma fecha el posible aumento del riesgo de aneurisma y disección aórtica en personas especialmente predispuestas (edad avanzada, conectivopatías/vasculitis y factores de riesgo cardiovascular) tras el uso de fluoroquinolonas tanto sistémicas como inhaladas.

Desde el punto de vista pediátrico las quinolonas, en concreto ciprofloxacino, están aprobadas para su uso en infecciones broncopulmonares en pacientes con fibrosis quística causada por *Pseudomonas aeruginosa*, infecciones complicadas de vía urinaria, carbunco por inhalación y en infecciones graves en niños y adolescentes cuando se considere necesario. Además, existen una serie de indicaciones *off label*:

- Neumonía adquirida en la comunidad: levofloxacino en pacientes con anafilaxia a penicilinas y ciprofloxacino en pacientes con fibrosis quística.
- Otitis media aguda y sinusitis aguda: levofloxacino en pacientes con anafilaxia a penicilinas y tras fracaso de macrólidos.
- Infección osteoarticular: Levofloxacino/ciprofloxacino para el tratamiento de SARM-C (*Staphylococcus aureus* meticilín-resistente adquirido en la comunidad). También ciprofloxacino si sospecha de infección por *P. aeruginosa*. Lo ideal es que no se empleen en monoterapia para esta indicación.

- Adenitis por micobacterias no tuberculosas: ciprofloxacino asociado a macrólido como opción de tratamiento médico.
- Tuberculosis: si resistencia a rifampicina, tuberculosis multirresistente y como fármaco de segunda línea en caso de toxicidad.
- Neutropenia febril. Se ha empleado en algunas series tanto en profilaxis como en tratamiento empírico.

La notificación sobre las reacciones adversas a nivel musculoesquelético y del sistema nervioso se realiza en base a la reciente evaluación llevada a cabo por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) sobre el impacto que las reacciones adversas de las quinolonas podrían tener sobre el riesgo-beneficio de este grupo farmacológico. Entre las primeras se encuentran: tendinitis, rotura tendinosa, mialgia, debilidad muscular, artralgia y edema articular. No obstante, los estudios y amplias revisiones realizadas en niños en años previos sugieren que los eventos adversos musculoesqueléticos asociados a este grupo de antibióticos, si los hay, suelen ser transitorios y autolimitados. En población pediátrica los más frecuentemente comunicados son las artralgias, siendo extremadamente raros los efectos más graves como las roturas tendinosas. Entre las que implican el sistema nervioso se han descrito: neuropatía periférica, hipertensión intracraneal benigna, psicosis, ansiedad, insomnio, alucinaciones, pensamientos autolíticos, confusión, alteraciones de la audición o la visión, o de los sentidos del gusto y el olfato; mucho menos frecuentes en niños que en adultos y comunicadas de manera excepcional en la bibliografía.

Por otro lado, el aneurisma y la disección aórtica son acontecimientos raros que se producen con una incidencia de aproximadamente 3-30 por 100 000 personas-año. Entre los factores que aumentan el riesgo se encuentran los antecedentes familiares de aneurisma, aneurisma o disección aórtica preexistente, síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos vascular, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behçet, hipertensión arterial y aterosclerosis. Los estudios epidemiológicos describen un aumento en el riesgo de aneurisma y disección aórtica de aproximadamente el doble en los pacientes tratados con fluoroquinolonas sistémicas en comparación con los que no toman ningún antibiótico o toman otras familias de antibióticos (por ejemplo, amoxicilina).

Es importante recordar también que la resistencia a los antibióticos representa un grave problema de salud pública, siendo el consumo de antibióticos un factor clave en el desarrollo y la propagación de las mismas. Según los datos de consumo de 2017, las quinolonas son una de las familias de antibióticos más utilizadas en el ámbito extrahospitalario. A pesar de que su uso en Pediatría sigue siendo restringido, debemos seguir haciendo un uso juicioso de este tipo de fármacos. Por ello, sería recomendable consultar con

un experto en enfermedades infecciosas en aquellos casos de infecciones graves en los que se considere el empleo de una quinolona.

La AEMPS recomienda:

- **No prescribir quinolonas:**
 - Para el tratamiento de infecciones leves o autolimitadas.
 - Para la profilaxis de la diarrea del viajero o de las infecciones de orina recurrentes.
 - A pacientes con antecedentes de reacciones adversas graves tras la administración de este tipo de antibióticos.
- **Utilizar quinolonas** para el tratamiento de infecciones leves o moderadamente graves solo cuando otros antibióticos recomendados no resulten eficaces, no sean tolerados o no puedan ser utilizados.
- Los niños trasplantados o que reciben tratamiento con corticoides sistémicos de forma prolongada tienen mayor riesgo de sufrir lesiones tendinosas. Este efecto no se ha descrito asociado a corticoides inhalados.
- Indicar a los pacientes que interrumpan el tratamiento con este tipo de antibióticos y acudan al médico en caso de que se presenten reacciones adversas de tipo musculoesquelético o del sistema nervioso.
- En los pacientes con riesgo de aneurisma y disección aórtica, las fluoroquinolonas solo deben utilizarse después de una minuciosa evaluación riesgo/beneficio y tras considerar previamente otras opciones terapéuticas.
- Se debe advertir a los pacientes del riesgo de aneurisma y disección aórtica e informar que deben acudir a urgencias en caso de presentar dolor abdominal, torácico o espalda, de naturaleza súbita/aguda.

BIBLIOGRAFIA

1. Notas de seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre medicamentos de uso humano. Quinolonas y fluorquinolonas de administración sistémica: nuevas restricciones de uso. Fecha de publicación: 10 de octubre de 2018. Disponible en https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI_MUH_FV-14-2018-quinolonas-fluoroquinolonas.htm
2. Comunicado dirigido a profesionales sanitarios. Fluorquinolonas de administración sistémica: riesgo de aneurisma y disección aórtica. Disponible en: https://www.sedar.es/images/site/NOTICIAS/DHPC_relativa_a_Fluoroquinolonas.pdf
3. Ares Álvarez J, Martínez de la Ossa Saénz-López R, Alfayate Miguélez S. Grupo de Patología Infecciosa de la Asociación Española de Pediatría de Atención primaria. Septiembre 2016. Quinolonas en pediatría. Disponible en: <https://aepap.org/grupos/grupo-depatologia-infecciosa/contenido/documentos-del-gpi>

4. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2015; 5:e010077
5. Lee CC, Lee MT, Chen YS, Lee SH, Chen YS, Chen SC, Chang SC. Risk of aortic dissection and aortic aneurysm in patients taking oral fluoroquinolone. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1839-47.
6. Pasternak B, Inghammar M and Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ* 2018; 360: k678.
7. LeMaire SA, Zhang L, Luo W, Ren P, Azares AR, Wang Y, Zhang C, Coselli JS, Shen YH. Effect of Ciprofloxacin on susceptibility to aortic dissection and rupture in mice. *JAMA Surg*. 2018; 25:e181804. [Epub ahead of print]
8. Adefurin A, Sammons H, Jacqz-Aigrain E, Choonara I. Ciprofloxacin safety in paediatrics: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2011;96:874-80
9. Treggiari, M M, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, Khan U, Kulich M, Kronmal R et al. Comparative Efficacy and Safety of 4 Randomized Regimens to Treat Early *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Children With Cystic Fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165:847-56
10. Chuen YL, Duffy C, Gerbino PG, Stryker S, Noel GJ. Tendon or joint disorders in children after treatment with fluoroquinolones or azithromycin. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:525-9.
11. 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*. 2007;26:879-91
12. Bradley JS, Kauffman RE, Balis DA, Duffy CM, Gerbino PG, Maldonado SD, et al. Assessment of musculoskeletal toxicity 5 years after therapy with levofloxacin. *Pediatrics*. 2014;134:e146-53.
13. Ali AK. Peripheral neuropathy and Guillain-Barré syndrome risks associated with exposure to systemic fluoroquinolones: a pharmacovigilance analysis. *Ann Epidemiol*. 2014;24:279-85
14. Sodhi M, Sheldon CA, Carleton B, Etminan M. Oral fluoroquinolones and risk of secondary pseudotumor cerebri syndrome: Nested case-control study. *Neurology*. 2017;89:792-795