

## QUINOLONAS EN PEDIATRÍA

Ares Alvarez J, Martínez de la Ossa Saenz-Lopez R, Alfayate Miguelez 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> ]

### INTRODUCCIÓN

Las quinolonas constituyen una familia de antibióticos bactericidas contra microorganismos grampositivos y gramnegativos, de amplio espectro, que han supuesto un importante avance en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Su mecanismo de acción, espectro antibacteriano y farmacocinética permiten tratar por vía oral infecciones, que de otra manera, solo podrían tratarse con antibióticos parenterales. En adultos son los antibióticos más ampliamente prescritos en la comunidad, a diferencia de los niños, a pesar de que las bacterias responsables de las infecciones urinarias y respiratorias son muy similares en ambos grupos<sup>1</sup>. Esta diferencia de uso está probablemente relacionada con la conocida asociación de artropatía en animales jóvenes y la exposición al ácido nalidíxico o al resto de quinolonas. En los últimos años se ha observado un aumento en el uso de fluoroquinolonas en los niños, sobre todo en situaciones especiales como la fibrosis quística, donde podría producirse un aumento de resistencias microbianas frente a estos antibióticos (*Escherichia coli*, y neumococos), tal como se ha visto en adultos<sup>2</sup>. En este sentido, y a pesar de que probablemente el riesgo de artropatía en niños esté sobredimensionado<sup>3,4</sup>, este hecho es el que ha permitido evitar el abuso y dar lugar al control en el uso de esta familia de antibióticos de amplio espectro en la población infantil. Con este documento pretendemos dar a conocer a los médicos en general y a los pediatras en particular, las peculiaridades de este grupo de antibióticos en la población pediátrica, así como son las indicaciones aceptadas y recogidas en la ficha técnica y los posibles usos off-label recomendados en guías y consensos, con el fin de conseguir un uso racional y responsable, limitando así el aumento y difusión de resistencias<sup>1,3</sup>. Por lo tanto, estos medicamentos deben de quedar reservados para pacientes con patología moderada-severa, en los que no existe otra alternativa válida, y no deben ser utilizados en procesos no complicados, siendo excepcional su uso en pediatría de atención primaria.

## ESTRUCTURA QUÍMICA Y CLASIFICACIÓN

El ácido nalidíxico fue la primera quinolona sintetizada como un subproducto resultado de la síntesis de la cloroquina en 1962<sup>5</sup>. Fue aprobada como nuevo agente antimicrobiano por la Agencia de Alimentación y Drogas (FDA) de USA en 1964. Su uso se extendió durante décadas para el tratamiento de infecciones del tracto urinario en niños a partir de los tres meses<sup>3</sup>.

Son antibacterianos sintéticos con una estructura química básica común (4-oxo-1,4-dihidroquinolina) y que de forma genérica se denominan 4-quinolonas. La incorporación de un grupo piperacínilo en posición 7 y un átomo de flúor en la posición 6 de su estructura, condujo al desarrollo de nuevos fármacos, las 6-fluoroquinolonas. Con ello se aumenta la capacidad de penetración a la célula bacteriana y se incrementa su actividad por la girasa, ampliando su actividad antimicrobiana, adquiriendo una menor toxicidad y una menor capacidad de generar resistencias, modificando sus propiedades farmacocinéticas<sup>5,6</sup>. Todas las nuevas fluoroquinolonas presentan una alta biodisponibilidad, menor unión a proteínas, y una vida media más prolongada en comparación con las anteriores. La concentración plasmática es alta y se distribuye ampliamente en los fluidos y tejidos corporales<sup>5,6</sup>. La diferencia estructural de los diferentes compuestos sintetizados depende de las sustituciones en determinadas posiciones de la molécula. Su desarrollo cronológico, estructura química y espectro antimicrobiano han llevado a clasificarlas en cuatro generaciones<sup>6,7</sup>:

- **1ª Generación:** El grupo 4-quinolonas. Son los ácidos nalidíxico, pipemídico, oxolónico, piromídico, acroxacino, cinoxacino y rosoxacino. Presentan un espectro antimicrobiano restringido a los gramnegativos. No alcanzan niveles séricos suficientes (baja difusión y elevada unión a proteínas) y se eliminan en forma activa por la orina. Se utilizan casi exclusivamente en infecciones urinarias. Todas ellas se administran por vía oral.

- **2ª Generación:** Norfloxacinó, ciprofloxacino, ofloxacino. Presentan mayor espectro antimicrobiano frente a Gramnegativos. Con ciprofloxacino se amplía su actividad frente a *Pseudomona aeruginosa*. Pueden tener cierta actividad frente a algunos patógenos atípicos pero es escasa frente a grampositivos. Su biodisponibilidad es variable, alcanzando en el primero concentraciones bajas en suero y en tejidos, lo que desaconseja su uso en infecciones sistémicas, aunque es útil en infecciones urinarias. Sin embargo la biodisponibilidad del ciprofloxacino alcanza el 70% con una buena distribución plasmática y en tejidos (6).

- **3ª generación (bi y trifluorados):** Levofloxacinó, tosufloxacinó (no disponible en España), grepafloxacinó y esparfloxacinó (ambas retiradas del mercado). Mantienen las características de las anteriores y amplían su actividad contra bacterias grampositivas atípicas y micobacterias. Por sus características farmacocinéticas, estas y las de 4ª generación se usan ampliamente en enfermedades sistémicas. Levofloxacinó, es más activo que otras de su grupo frente a grampositivas y su pico sérico es lo suficientemente alto como para obtener un buen índice terapéutico frente a estos microorganismos<sup>3,6</sup>.
- **4ª generación (núcleo triazolyl-pyrrolidimyl C7):** moxifloxacinó, trovafloxacinó (retirado por producir hepatopatía), gatifloxacinó (uso oftálmico) y gemifloxacinó, (ambas no disponibles en España): mejoran la biodisponibilidad oral y aumentan la actividad contra grampositivos y bacterias anaerobias<sup>2,3,6</sup>.

## MECANISMO DE ACCIÓN

Son agentes bactericidas que actúan inhibiendo selectivamente la ADN-girasa bacteriana o la topoisomerasa IV, impidiendo el plegamiento de la doble hélice del ADN, fundamental para la estructura tridimensional del material genético. Se acepta que las fluorquinolonas penetran a través del canal acuoso de las porinas, uniéndose a las topoisomerasas. En bacterias gramnegativas las quinolonas se unen a aminoácidos de las  $\alpha$ -hélice cercanas a la tirosina del centro activo de la topoisomerasa II o ADN-girasa, implicado en la rotura del DNA. En grampositivos la principal diana es la topoisomerasa IV, impidiendo la separación de las dos hebras hijas del ADN. En el proceso de acción de las quinolonas se forma un complejo quinolona-enzima-ADN y de esta forma se bloquea todo el progreso del sistema enzimático de replicación del ADN. Como resultado del daño sobre el ADN bacteriano, se produce la muerte celular tras cada replicación<sup>5,6,7</sup>.

El mecanismo más importante de resistencia es la alteración de su diana. Se produce en alguna de las subunidades de la ADN-girasa o de la topoisomerasa IV. En las bacterias gramnegativas, el más prevalente, son las mutaciones en *gyrA*, el gen que codifica la subunidad A de la ADN-girasa. En las grampositivas la mutación más frecuente es la que afecta al gen *parC*, que codifica la subunidad C de topoisomerasa IV. Las mutaciones ocurren en una zona concreta de esos genes que se denominan QRDR (región determinante de la resistencia a quinolonas) y la resistencia se debe a una menor afinidad de la quinolona por dicho complejo<sup>6,7</sup>. Se han descrito otros

mecanismos de resistencia como son la alteración de las porinas de la membrana, así como la sobreexpresión de bombas de expulsión activa<sup>3,6,7</sup>.

La probabilidad de que las bacterias desarrollen ese tipo de resistencia a las quinolonas se relaciona con la intensidad y duración del tratamiento<sup>2,3,8,9</sup>. Este hecho incide una vez más en la necesidad de hacer un uso responsable y juicioso de estos agentes antimicrobianos, en aras a mantener su actividad en infecciones graves y situaciones especiales.

En algunas cepas de *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* y otras enterobacterias se ha descrito la resistencia codificada por plásmidos. Se debe a la expresión de una de las varias proteínas Qnr (quinolone resistance, familia de pentapéptidos repetidos de especial relevancia en la resistencia a quinolonas)<sup>3</sup> codificadas por plásmidos, que parecen proteger de alguna manera a la DNA-girasa de la acción de las quinolonas. Aunque generalmente producen un bajo nivel de resistencia a quinolonas, en ocasiones puede provocar cepas altamente resistentes y pueden hacer extensiva la resistencia a otros antibióticos<sup>6,7</sup>.

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Las características **farmacocinéticas** de las fluoroquinolonas proporcionan a este grupo una serie de ventajas que las hacen muy útiles en una amplia variedad de infecciones<sup>5</sup>. De esta manera destacan por:

- Tener una rápida absorción en el tracto gastrointestinal. La comida no afecta sustancialmente su absorción.
- Alcanzar concentraciones séricas pico en una o dos horas tras su administración. Los niveles en suero tras administración oral son parecidos a los que se alcanzan tras administración intravenosa, lo que tiene como ventaja la posibilidad de uso en terapia secuencial<sup>6</sup>.
- Presentar una gran biodisponibilidad, en casi todos los casos superior al 50%.
- Lograr un amplio volumen de distribución a órganos y tejidos
- Tener una cinética lineal.
- Presentar una baja unión a proteínas (20-40%), que junto con su amplio volumen de distribución proporciona una extensa distribución por tejidos y fluidos.
- La eliminación se produce sin cambios por la orina o tras cierto grado de metabolismo hepático para la mayoría de las quinolonas. El metabolismo hepático y

la excreción biliar son, sin embargo, las principales rutas de eliminación del moxifloxacino (también del esparfloxacino y gatifloxacino)<sup>7</sup>. Así mismo se produce cierta excreción a través de la pared intestinal, lo que explicaría su eficacia en procesos diarreicos<sup>6,11</sup>.

- Poseer una vía media plasmática que varía entre 1,5 y 17 horas. Las más recientes de vida media más larga permite dosificarlas una vez al día<sup>6</sup>.

*Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos de las quinolonas más utilizadas<sup>7</sup>*

Quinolonas	Concentración máxima (mg/L)/t	Vida media (h)	Enlace proteínas (%)/ Biodisponibilidad (%)	Excreción renal (%)
Ac. Nalidíxico	20-50/2 h	1-2,5	93 / -	80-90
Ciprofloxacino	2.5/1-2 h	3.5-4.5 (hasta 6 IV)	- / 70	40
Levofloxacino		6-8	30-40 / 99	77
Norfloxacino	1.5/1-2 h		- / 50	27
Ofloxacino	3-4/1-2 h	5-8	25 / >95	75-80
Moxifloxacino	4-4,5/1-2 h	8-15	- / 88	22

Las quinolonas pueden presentar interacciones con otros fármacos. Su concentración puede reducirse entre un 25-90%, si entre las 2-4 horas tras su administración se ingieren productos que contengan cationes, calcio, aluminio, magnesio, hierro o cinc, que puedan incluirse en la formulación de antiácidos, suplementos nutricionales, minerales, complejos multivitamínicos o sucralfato<sup>6,12</sup>.

Los datos **farmacodinámicos** indican que la actividad de las quinolonas depende de su concentración y además muestran un efecto post-antibiótico entre 3 y 6 h frente a estafilococos, algunas enterobacterias y *Pseudomona aeruginosa*. En el caso de una exposición a levofloxacino, los gérmenes no pueden reiniciar su crecimiento durante unas 4 horas, aunque los niveles del antibiótico sean indetectables<sup>6,13</sup>. Se consideran parámetros importantes para predecir la respuesta y el éxito clínico de las quinolonas el cociente de la concentración máxima en suero (C<sub>máx</sub>) y de la concentración mínima inhibitoria (CIM). Este cociente C<sub>máx</sub>/CIM debe ser superior a 10 para conseguir la máxima eficacia clínica y el menor desarrollo de resistencias. Otro parámetro usado es el cociente del área bajo la curva, concentración sérica-tiempo y la CIM (AUC/CIM), que debe ser mayor de 125 para infecciones por gramnegativos y valores superiores a 30, se han correlacionado con un tratamiento eficaz frente a neumonía adquirida en la comunidad causada por *Streptococcus pneumoniae*<sup>5,6</sup>.

Los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos son escasos en pediatría, pero la información disponible parece indicar que tienen relación con la edad<sup>5,7</sup> y el estado de la enfermedad<sup>10</sup>. Diferentes estudios han observado que la vida media de eliminación del ciprofloxacino en niños es significativamente más corta que en los adultos<sup>5,14</sup>. Sin embargo, los lactantes mantienen una exposición más prolongada como resultado de una menor eliminación renal del fármaco (menor aclaramiento renal)<sup>11</sup>.

Los datos de farmacocinética del **ciprofloxacino** están limitados específicamente a niños con fibrosis quística. Los dos estudios más grandes, realizados en estos pacientes, demuestran un aclaramiento significativamente más rápido, necesitando el uso de dosis más altas o más frecuentes. En este grupo de pacientes en particular se sugieren dosis de al menos 30 mg/k/día IV o 40 mg/k/día oral<sup>5</sup>.

Por lo tanto, el grado de madurez y desarrollo impactan en la exposición al fármaco e influyen en las estrategias de dosificación de las fluoroquinolonas<sup>5</sup>. De manera que puede ser necesario, según la gravedad de la enfermedad, administrar el ciprofloxacino con mayor frecuencia en niños, tres veces al día, para evitar concentraciones potencialmente subterapéuticas, mientras que en lactantes y adultos se recomienda dos veces al día<sup>14</sup>.

En neonatos los datos son escasos. Zhao et al<sup>11</sup> identificaron diferentes factores que influyen en la farmacocinética del ciprofloxacino en neonatos y niños menores de 3 meses: edad gestacional, edad postnatal, peso, creatinina sérica y el uso de agentes inotrópicos. Debido a la disminución del aclaramiento en este grupo de pacientes, dosis de 7.5 a 12.5 mg/kg/dosis cada 12 horas parecen suficientes para que el cociente del área bajo la curva concentración sérica-tiempo y la concentración mínima inhibitoria alcancen cifras superiores a 125.

La absorción de **levofloxacino** y distribución no depende de la edad pero sí influye sobre su vida media y aclaramiento<sup>5</sup>. Los menores de 5 años tienen un aclaramiento aproximadamente dos veces más rápido que los adultos, resultando en una disminución significativa de la exposición al medicamento. Esto explicaría por qué los menores de 5 años requieren una dosificación de dos veces al día para conseguir concentraciones asociadas con la misma efectividad clínica y seguridad que los adultos, que pueden recibir una dosis diaria<sup>8</sup>.

También con el **moxifloxacino** en niños tratados por tuberculosis multirresistente, se han encontrado concentraciones más bajas que las conseguidas en adultos con dosis estándar de 400 mg, a pesar de haber recibido dosis más altas en mg/kg, lo cual se atribuye a un incremento en la eliminación del fármaco en niños<sup>8</sup>.

Por otra parte, la falta de formulaciones orales suponen un inconveniente para el uso de las fluoroquinolonas por vía enteral. Es necesario preparar suspensiones con los comprimidos o formas granulares, aumentando factores de confusión en la biodisponibilidad y eficacia de las mismas, así como errores de administración<sup>15</sup>.

### **ESPECTRO DE ACTIVIDAD (Tabla 2)**

Como ya hemos comentado, las quinolonas se caracterizan por un amplio espectro antibacteriano, especialmente las más recientes. Todas se caracterizan por ser activas frente a bacterias aerobias gramnegativas, particularmente *Enterobacteriaceae* y las más recientes amplían su actividad frente a grampositivos, destacando el **levofloxacino**. Son activas frente a *Pseudomonas aeruginosa*, especialmente el **ciprofloxacino**. Su sensibilidad abarca, así mismo, a patógenos atípicos causantes de neumonías atípicas y patógenos urogenitales, especialmente **levofloxacino y moxifloxacino**. Este último amplía su actividad frente a microorganismos anaerobios. Debido a la excelente penetración intracelular son eficaces contra patógenos intracelulares como la *Salmonella spp.* y micobacterias<sup>6</sup>. Veamos más detenidamente su espectro de acción<sup>7</sup>:

#### **Patógenos gramnegativos:**

- Levofloxacino y ciprofloxacino tienen una actividad similar frente a bacterias gramnegativas
- Ciprofloxacino sigue siendo la fluoroquinolona comercializada más potente y mucho más activa contra *Pseudomonas aeruginosa*. Presenta además mayor actividad frente a *Providencia spp*, *Proteus spp* y *Serratia marcescens* que moxifloxacino

#### **Patógenos respiratorios:**

- Ciprofloxacino y ofloxacino son muy activos frente a *H. influenzae* y *M. catarrhalis*
- Levofloxacino y moxifloxacino se muestran muy eficaces frente a *Streptococcus pneumoniae*, incluso aquellos que son penicilin-resistentes.

- Las nuevas quinolonas son altamente eficaces frente a *L pneumophila*, *M pneumoniae* y *C pneumoniae*.

#### **Patógenos grampositivos:**

- Levofloxacin, moxifloxacin y gemifloxacin son eficaces frente a la mayoría de las cepas de *Staphylococcus aureus* meticilin-resistentes. Muchas de las cuales han adquirido resistencia al ciprofloxacino.

- Frente a enterococos tienen una actividad marginal

#### **Anaerobios:**

- Solo el moxifloxacin tiene actividad adecuada contra las bacterias anaerobias. *Bacteroides fragilis* y otros bacteroides pueden ser susceptibles, pero en algunos estudios ya se han observado resistencias.

#### **Micobacterias:**

- Levofloxacin y moxifloxacin son activos in vitro y en modelos animales frente al *Mycobacterium tuberculosis*. Generalmente se utilizan para el tratamiento de tuberculosis resistentes a múltiples fármacos, teniendo el moxifloxacin una excelente actividad en la mayoría de cepas del *M. tuberculosis*<sup>3</sup>.

- Son también activos contra *M. fortuitum*, *M. kansasii*, y algunas cepas de *M. chelonae*. Su actividad es regular o mala contra el complejo *M. avium*.

- Ofloxacin tiene actividad contra *M. leprae* en modelos animales.

#### **Otras bacterias:**

- Ciprofloxacino, levofloxacin, oxofloxacin y moxifloxacin tienen actividad contra agentes productores de neumonías atípicas, incluyendo *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*

- También son activos frente a patógenos genitales como *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis*



Tabla 2: Actividad antimicrobiana<sup>7</sup>

4-quinolonas	6-fluorquinolonas		
	2º generación	3ª generación	4ª generación
Ácido nalidíxico (O) Ácido pipemídico(O)	Norfloxacino (O) Ciprofloxacino <sup>a</sup> (O,IV) Ofloxacino <sup>a</sup> (O)	Levofloxacino <sup>b</sup> (O,IV) Tosufloxacino <sup>d</sup> (O)	Moxifloxacino (O, IV) Gemifloxacino <sup>d</sup> (O)
<b>Gramnegativos:</b> <i>E. coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Citrobacter, Salmonella, Shigella</i>	<b>Gramnegativos</b> Enterobacteriaceae Pseudomonas spp  <b>Cocos gramnegativos:</b> <i>Neisseria spp</i> <i>M. catarrhalis</i> <b>Grampositivos:</b> <i>S.aureus, S.epidermidis</i> <b>Otros:</b> <i>Acinetobacter, S. maltophilia, Chlamydia trachomatis, Mycobacterium spp</i>	<b>Gramnegativos</b> incluyendo <i>Pseudomonas spp</i> <b>Grampositivos:</b> <i>Streptococcus pyogenes</i> y neumococos resistentes a penicilina <b>Patógenos atípicos</b> <b>Mycobacterias</b>	Las anteriores <b>Anaerobias:</b> <i>Clostridium</i> <i>Bacteroides</i> <b>Grampositivos:</b> Incluyendo cepas de <i>S. pneumoniae</i> penicilina resistentes <i>S aureus.</i> <b>Mycobacterium tuberculosis</b>

<sup>a</sup>La de mayor actividad frente a *P.aeruginosa*; <sup>b</sup>En otras clasificaciones es de 2ª generación; <sup>d</sup>No comercializada en España

## EFFECTOS ADVERSOS

Desde el inicio del desarrollo de las quinolonas se observó la existencia de efectos adversos musculoesqueléticos en las articulaciones que soportan más peso en perros jóvenes de la raza Beagle a los que se les administraba ácido pipemídico<sup>16</sup>. Desde entonces todas las quinolonas han sido evaluadas con respecto a estos efectos adversos. La frecuencia y severidad de los mismos varía en función del fármaco y del animal, siendo el ácido nalidíxico el que con mayor frecuencia ocasionaba dicha patología<sup>5</sup>.

En población adulta las quinolonas son los antibióticos más frecuentemente usados por su amplio espectro, excelente biodisponibilidad, difusión en los tejidos y fácil posología. No obstante, en niños, es totalmente diferente, siendo su uso muy restringido en base a la percepción de los riesgos potenciales de su uso<sup>17</sup>.

Los estudios y amplias revisiones realizadas en población pediátrica<sup>17, 18,19</sup> sugieren que los eventos adversos musculoesqueléticos asociados a las fluorquinolonas, si los hay, son transitorios y autolimitados. Los más frecuentemente comunicados son las artralgias, siendo extremadamente raros los efectos más graves

como las roturas tendinosas (que no se han comunicado en niños)<sup>5</sup> y, desde luego menos frecuentes que en la población adulta, sobre todo por encima de los 60 años. En el año 2011 la Academia Americana de Pediatría concluyó que “las quinolonas son razonablemente seguras” y esbozaba las condiciones en las que su uso podría estar justificado. Posteriormente nuevas revisiones sistemáticas<sup>1,5,11,19</sup> han corroborado estos datos.

Se han postulado diversos mecanismos como posibles desencadenantes de estos efectos adversos tales como la inhibición de la síntesis de colágeno y glicosaminoglicanos, la inhibición de la función mitocondrial que da como resultado la generación de radicales libres y el estrés oxidativo, la alteración de la función de la  $\beta 1$  integrina<sup>18</sup> o la quelación de iones de magnesio<sup>17</sup>. Sin embargo, parecen existir diferencias entre la artropatía de los animales y de los humanos, tanto en la forma de aparición como en la edad. Una posible explicación sería el más rápido crecimiento de los núcleos de osificación en animales, estando también relacionada, en estos, con la dosis y la duración de los tratamientos. No obstante, los datos disponibles hasta la fecha no apoyan esta relación en humanos<sup>17</sup>.

Otros efectos adversos descritos, relacionados con las fluorquinolonas, y habitualmente extraídos de población adulta, son los gastrointestinales (nauseas, vómitos, diarrea), hepáticos, sanguíneos, cutáneos (fotosensibilidad), neurológicos (cefalea, ansiedad, neuropatía periférica), y cardíacos (alargamiento del QT). La prevalencia de los mismos es diferente entre las distintas quinolonas y posiblemente menor en niños<sup>5,17</sup>.

Revisamos los principales estudios realizados sobre seguridad, con especial atención a la patología osteoarticular, y de forma independiente para cada quinolona con posible utilización actual en niños, dado que cada una tiende a producir un perfil característico de efectos adversos.

### **Ciprofloxacino**

Se han realizado múltiples estudios y revisiones retrospectivas y prospectivas sobre el uso del ciprofloxacino en pacientes con fibrosis quística que no demuestran un aumento de la incidencia de efectos adversos musculoesqueléticos. Otros estudios más amplios encuentran una incidencia de artralgiyas del 1,5-1,8%. Los autores señalan que las artralgiyas fueron leves o moderadas y autolimitadas, destacando la posibilidad de que en esta población, parte de ellas sean secundarias a su enfermedad de base<sup>5</sup>.

En esta misma población<sup>20</sup> Treggiari publicó un estudio para comparar la eficacia de diversos regímenes de tratamiento en pacientes con infección por *Pseudomona aeruginosa* incluyendo 152 pacientes en el brazo de ciprofloxacino y 152 en otros regímenes que no lo incluían. Se realizó durante 18 meses, en los que se administraron diversos ciclos de tratamientos de 14 días de duración cada uno, no encontrándose diferencias en los efectos adversos entre ambos grupos.

Chuen<sup>21</sup> realizó un estudio retrospectivo observacional para evaluar la incidencia y el riesgo relativo de afectación tendinosa y articular tras el uso de ofloxacino, levofloxacino y ciprofloxacino, comparándolo con un grupo control que había tomado azitromicina. El grupo estudiado era de 6000 niños menores de 19 años que habían tomado una fluoroquinolona (ofloxacino 1593 pacientes, levofloxacino 16 y ciprofloxacino 4531), que fueron divididos por grupos de edad y el grupo control era de 15073 que habían tomado azitromicina. Los eventos musculoesqueléticos asociados con el uso fluorquinolonas fue <1% y fue comparable con los tratados con azitromicina.

En 2011<sup>17</sup> Adefurin y colaboradores publicaron una revisión sistemática sobre el uso del ciprofloxacino en la población pediátrica (menores de 17 años) en relación con la afectación articular. Incluyó 105 artículos con datos de 16184 pacientes, encontrando 258 eventos adversos en 232 pacientes (OR 1,6%, IC del 95% 0,9% a 2,6%). Las artralgias supusieron el 50% de estos y desaparecieron al suspender el tratamiento. No se encontró evidencias de que la dosis o la duración del tratamiento tuvieran relación con la artropatía. 7 de estos estudios con 581 casos y 674 controles evaluaron el crecimiento de estos pacientes y, después de un seguimiento entre 6 y 50 meses, no hallaron diferencias significativas.

Kaguelidou et al<sup>22</sup> completaron una búsqueda sistemática de toda la literatura en la que se evaluaba la eficacia, seguridad y farmacocinética de ciprofloxacino en los recién nacidos. Encontraron 32 estudios: 5 estudios de cohortes que incluían 308 pacientes en el grupo del ciprofloxacino y 692 en el grupo control y otros 143 niños incluidos en otras 27 comunicaciones, sin observar eventos adversos graves ni diferencias entre ambos grupos durante el tratamiento o seguimiento.

Por el contrario, Chalumeau<sup>23</sup> et al realizaron una evaluación de la seguridad de las fluorquinolonas en un estudio de 276 pacientes menores de 19 años, en el que el 84% presentaban patología de base (fibrosis quística, enfermedad maligna, inmunodepresión, patología neurológica o problemas urológicos), estaban más graves

y tomaban más medicaciones, y los compararon con 249 pacientes de un grupo control. Las alteraciones musculoesqueléticas fueron más frecuentes en el grupo de fluoroquinolona en comparación con el grupo control (3.8 vs. 0.4%). Sin embargo, ninguna de las lesiones fue grave o persistente.

### **Levofloxacino:**

Bradley et al<sup>24</sup> realizaron un estudio comparativo de eficacia en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que incluía 405 niños entre 0,5-16 años tratados con levofloxacino y un grupo control de 134 niños tratados, dependiendo de la edad, con amoxicilina-clavulánico, ceftriaxona o macrólidos. Tanto el porcentaje de curaciones como el perfil de seguridad fueron comparables.

Noel<sup>25</sup> examinó el perfil de seguridad de levofloxacino en una cohorte de 2.523 niños tratados con el fármaco a partir de tres grandes ensayos de eficacia seguidos durante 1 año. La comunicación de uno o más efectos adversos a nivel músculo-esquelético (artritis, artralgias, tendinopatía, alteración de la marcha) dentro de los 2 meses de iniciado el tratamiento fue mayor en los niños tratados con levofloxacino en comparación con los tratados con otros antibióticos, sobre todo en articulaciones de miembros inferiores (2.1% vs. 0.9%; P = 0.04) y a los 12 meses (3.4% vs. 1.8%; P = 0.03). El dolor articular fue el efecto adverso más frecuentemente encontrado. A cinco pacientes se les realizó TAC o RNM sin encontrar alteraciones estructurales aparentes y a largo plazo no hubo datos de asociación con alteraciones o afectaciones del crecimiento.

De los 2233 pacientes participantes en el estudio previo de un año de seguimiento, el 9% en el grupo tratado con levofloxacino (124/1340) y el 9% del grupo control (83/893) fueron incluidos por Bradley y cols<sup>26</sup> en otro estudio a 5 años para evaluar potenciales efectos adversos musculoesqueléticos. No se encontraron diferencias entre ambos grupos en el seguimiento a 5 años, lo que apoya la relativa seguridad de levofloxacino en niños en lo relativo a esta patología. Ninguno de los casos fue valorado por el Data Safety and Monitoring Committee como relacionado con el levofloxacino.

### **Moxifloxacino**

El riesgo de artropatía con moxifloxacino no puede estimarse adecuadamente, ya que la evidencia es limitada. En algunos casos de niños tratados con moxifloxacino por tuberculosis multirresistente a dosis de 10 mg/Kg no se encontraron efectos adversos. En otro estudio con 10 niños, también tratados por

tuberculosis 1 paciente presentó artritis de tobillo que se resolvió tras la suspensión del tratamiento. Otro paciente de 12 años fue descrito en Venezuela por presentar una artritis de ambas rodillas tras tratamiento erróneo (50 mg/Kg). Fue tratado con corticoides con buena evolución y sin evidencia de secuelas<sup>5</sup>.

### **Gatifloxacino**

Al igual que con el moxifloxacino la evidencia disponible sobre el gatifloxacino para evaluar la incidencia de patología osteoarticular es escasa. Pichíchero y cols<sup>27</sup> publicaron un estudio de 867 pacientes de 6 meses a 7 años tratados por otitis recurrentes encontrando una incidencia similar de artralgia en el grupo del gatifloxacino (1,5%) que en el grupo tratado con amoxicilina / ácido clavulánico (1,3%). Se realizó seguimiento durante un año sin encontrar evidencias de afectación musculoesquelética. Actualmente no está comercializado en España y se ha retirado de la mayoría de los países para su uso sistémico por sus efectos adversos, quedando sólo la formulación ocular. En EEUU, su retirada en 2006 fue motivada por el aumento de casos de disglucemias asociado a su uso<sup>5</sup>.

### **INDICACIONES**

El uso de fluoroquinolonas, se ha mantenido restringido en población pediátrica y esto ha permitido mantener un perfil de resistencias antimicrobianas de bajo nivel. A continuación iremos viendo las diferentes indicaciones pediátricas permitidas en primer lugar por las autoridades sanitarias españolas y recogidas de forma oficial en las fichas técnicas de los fármacos, en segundo lugar las indicaciones off-label recogidas en guías de práctica clínica y consensos, y en tercer lugar las indicaciones de la Food and Drug Administration Americana (FDA)).

#### **Usos aprobados por autoridades sanitarias:**

AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios):

Ciprofloxacino<sup>12</sup> : Niños y adolescentes:

- Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística causadas por *Pseudomona aeruginosa*.
- Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis.

- Carbunco por inhalación: como profilaxis después de la exposición y como tratamiento curativo.
- Infecciones graves en niños y adolescentes cuando se considere necesario.

El tratamiento en estos casos deberá iniciarlo únicamente un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la fibrosis quística y/o de las infecciones graves en niños y adolescentes

#### Levofloxacin<sup>28</sup> y Moxifloxacin<sup>29</sup>:

- No hay indicación pediátrica en la ficha técnica de este fármaco. Explícitamente lo contraindica en niños y adolescentes en crecimiento
- Con ninguno se ha establecido la eficacia y seguridad en niños y adolescentes.

#### **Indicaciones off label, aceptadas en guías de práctica clínica, consensos y protocolos:**

NAC (Neumonía adquirida en la comunidad): en el consenso elaborado por las Sociedades Españolas de Infectología Pediátrica (SEIP) y de Neumología Pediátrica (SENP)<sup>35</sup> se recoge el uso de las fluoroquinolonas “en el tratamiento de los casos complicados y situaciones especiales”:

- Levofloxacin en pacientes alérgicos con anafilaxia a penicilinas.
- Ciprofloxacino en NAC en pacientes con fibrosis quística

OMA (Otitis media aguda): El “Documento de consenso sobre etiología, diagnóstico y tratamiento de la otitis media aguda” de las Sociedades Españolas de Infectología Pediátrica (SEIP), de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP), de Urgencias Pediátricas (SEUP) y de Pediatría de Atención Primaria (AEPap)<sup>31</sup> recoge los siguientes posibles usos:

- En pacientes alérgicos con anafilaxia a penicilinas, en caso de fracaso con macrólidos, una alternativa sería el levofloxacin por vía oral (recomendación grado IIIC)
- El ciprofloxacino no es útil en la OMA por su baja actividad frente al neumococo.

Sinusitis aguda: El “Documento de consenso sobre etiología, diagnóstico y tratamiento de la sinusitis” de la SEIP, la AEPap, la SEPEAP y la sociedad de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial (SEORL-PCF)<sup>32</sup> recomienda:

- Levofloxacino en niños con reacción de hipersensibilidad tipo 1 a penicilinas en casos graves o si han fracasado los macrólidos (grado de evidencia IIIC).

Infección osteo-articular: El “Documento de consenso SEIP-SERPE-SEOP sobre el tratamiento de la osteomielitis aguda y artritis séptica no complicadas” de la SEIP, de la Sociedad de Reumatología Pediátrica (SERPE) y de Ortopedia Pediátrica (SEOP)<sup>33</sup> aconsejan:

- Levofloxacino/ciprofloxacino para el tratamiento oral de SARM (*Staphylococcus aureus* meticilin resistente) de adquisición comunitaria, siempre que sea sensible frente a estos antibióticos.
- El grupo de expertos recomienda la utilización de clindamicina (AII) o TMP-SMX (BII), quedando ciprofloxacino (BII) como alternativa y, asociados o no a Rifampicina (CIII).
- Se debería evitar el tratamiento con quinolonas en monoterapia.
- En alergia grave a betalactámicos: como alternativas a Clindamicina y TMP-SMX.

Adenitis por Micobacterias no tuberculosas(MNT): Las Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y tratamiento de las adenitis por micobacterias no tuberculosas consideran<sup>34</sup>:

- Ciprofloxacino asociado a macrólido como una posible opción del tratamiento médico (BII).

Tuberculosis (TBC): el “Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre la tuberculosis resistente a fármacos”<sup>35</sup> recoge que las quinolonas tienen cabida en el tratamiento de la TBC en caso de:

- Resistencia a Rifampicina
- En TBC multirresistente
- Como fármaco de segunda línea en caso de toxicidad

La OMS en su GPC sobre TBC multirresistente de 2011 recoge al Levofloxacin, moxifloxacin y gatifloxacin como fármacos en regímenes de segunda línea<sup>5,36</sup>.

**FDA y AAP (Academia americana de pediatría)** mantienen unas indicaciones similares a las europeas:

-FDA<sup>5</sup>

- Ciprofloxacino:
  - ántrax inhalado
  - ITU complicada y pielonefritis causada por *E. coli*
  - PPE ántrax inhalado
- Levofloxacino:
  - PPE ántrax inhalado

- OFF-LABEL:

- Ciprofloxacino: infección por *P. aeruginosa* u otras infecciones por gram-negativos multirresistentes; GEAs por *Shigella spp*, *Salmonella spp*, *E. coli* y *Campylobacter spp*.
- Levofloxacino: infección por *P. aeruginosa* u otras infecciones por gram-negativos multirresistentes
- Moxifloxacino: población pediátrica de más edad

-AAP<sup>2,3</sup>

Circunstancias en las que las fluoroquinolonas pueden ser útiles incluyen aquellos en los que (1) la infección es causada por patógenos resistentes a múltiples fármacos para los que no hay alternativa segura y eficaz, (2) la terapia parenteral no es factible y ningún otro agente oral eficaz está disponible.

Los usos adecuados se deben limitar a los siguientes:

- Exposición a *Bacillus anthracis* en aerosol para disminuir la incidencia o progresión de la enfermedad.
- ITU por *P. aeruginosa* u otras BGN resistentes a múltiples fármacos.
- Otitis media supurativa crónica o la otitis externa maligna causadas por *P. aeruginosa*.



- Osteomielitis aguda o crónica u osteocondritis causada por *P. aeruginosa* (no para la profilaxis de las heridas por punción de uñas de los pies).
- Exacerbación de la enfermedad pulmonar en los pacientes con FQ colonizados por *P. aeruginosa* y que pueda tratarse de forma ambulatoria.
- Infecciones micobacterianas causadas por cepas que son sensibles a las fluoroquinolonas.
- Infecciones bacterianas Gram-negativas en huéspedes inmunocomprometidos, en las que se desea la terapia oral o presentan resistencias a agentes alternativos.
- Infección del tracto gastrointestinal causada por especies resistentes a múltiples fármacos: *Shigella*, especies de *Salmonella*, *Vibrio cholerae*, o *C jejuni*.
- Sepsis confirmada o meningitis bacteriana atribuible a los organismos con resistencia in vitro a los agentes autorizados o en los lactantes inmunodeprimidos y niños en los que la terapia parenteral con otros agentes antimicrobianos apropiados ha fallado.
- Infecciones graves atribuibles al agente patógeno sensible a fluoroquinolonas en niños con alergia grave a los agentes alternativos.

### Otras posibles indicaciones

- Diferentes artículos recogen ensayos de pacientes pediátricos con fiebre y neutropenia en los que se ha usado el ciprofloxacino oral con resultados similares a otros regímenes de tratamiento antibiótico empírico<sup>14</sup>.
- La Infectious Diseases Guidelines Society of America (IDSA 2010)<sup>37</sup> y otros autores<sup>38</sup>, en situaciones de neutropenia febril de bajo riesgo incluyen el ciprofloxacino oral asociado a amoxicilina-clavulánico o levofloxacino como una alternativa de primera línea<sup>37,38</sup>. Aunque los datos son más limitados en la profilaxis en pacientes de alto riesgo la IDSA, y posteriormente otros autores proponen ciprofloxacino o levofloxacino oral para la profilaxis antibiótica en pacientes neutropénicos de alto riesgo, en situaciones especiales o en alergia a betalactámicos<sup>5,37,39</sup>.

### QUINOLONAS DE USO TÓPICO

Actualmente en el mercado español disponemos de ciprofloxacino para uso ótico y oftálmico y de Moxifloxacino para uso oftálmico. Las indicaciones de ambos, fijadas en

ficha técnica son.

Ciprofloxacino ótico: Tratamiento de las otitis externas agudas y otitis media crónica supurada causadas por gérmenes sensibles a partir de los 2 años<sup>40</sup>.

Ciprofloxacino oftálmico colirio: indicado en el tratamiento local de las conjuntivitis bacterianas, úlceras corneales, abscesos corneales y queratitis causadas por cepas sensibles, en cualquier edad<sup>41</sup>.

Ciprofloxacino pomada oftálmica: blefaritis a partir de 1 año<sup>42</sup>.

Moxifloxacino colirio<sup>43</sup>: Tratamiento oftálmico de conjuntivitis bacteriana purulenta, causada por cepas sensibles.

Los efectos secundarios de ambas quinolonas tópicas suelen ser transitorias, leves y locales (irritación local, eczema, prurito, parestesia, disgeusia). Se han descrito de forma excepcional algunas generales como mareos, cefalea y vértigos.

Tabla 1: Dosificación de fluoroquinolonas más importantes en pediatría<sup>8</sup>.

	Ciprofloxacino *†	Levofloxacino	Moxifloxacino***
<b>Oral</b>	<b>Niños**</b> 20-40 mg /k/día c/12h (máx. 750 mg/dosis)	<b>Edad 6 m-5 a</b> 15-20 mg/k/día c/12h <b>Edad ≥ 5 a</b> 10 mg/kg/día c/24h DMax: 500 niños (adultos 1000mg)	10 mg/k/día c/24h DMax: 400 mg
<b>Parenteral</b>	<b>Neonatos †</b> 7,5-12,5mg/kg/dosis c/12h <b>Niños</b> 20-30 mg/k/día c/12h (máx. 400 mg/dosis)	Idem	
DMax: dosis máxima diaria * En fibrosis quística se utilizarán las dosis más altas (DMax: 2000 mg/d p.o. y 1200 mg/d vía i.v.) <sup>44</sup> . **Por las características farmacocinéticas en niños de 1-5 años hay estudios que aconsejan cada 8 horas <sup>5</sup> . ***No indicación de dosis en niños en ficha técnica (fichas técnicas) † Algunos autores recomiendan 10-15mg/kg/d c/12h en lactantes <sup>8</sup> .			

## CONCLUSIONES

Las quinolonas constituyen una familia de antibióticos bactericidas contra microorganismos grampositivos y gramnegativos, de amplio espectro, que han supuesto un importante avance en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Su mecanismo de acción, espectro antibacteriano y farmacocinética permiten tratar por vía oral infecciones, que de otra manera solo podrían tratarse con antibióticos parenterales. En adultos son los antibióticos más ampliamente prescritos en la comunidad, mientras que esto no ocurre en la población pediátrica, a pesar de que las bacterias responsables de las infecciones urinarias y respiratorias son muy similares en ambos grupos, todo ello posiblemente en relación con el riesgo de artropatía descrita en animales jóvenes. Este hecho, aunque parece que esté sobredimensionado, ha permitido controlar el abuso de esta familia de antibióticos de amplio espectro en la población infantil. Con el fin de limitar el aumento y difusión de resistencias, se recomienda un uso juicioso y apropiado de esta clase de fármacos, por lo que, el uso de fluoroquinolonas en niños o adolescentes sólo se justificaría en circunstancias especiales, en las que la infección es causada por un patógeno multirresistente y/o no existen alternativas efectivas y seguras.

## **Bibliografía**

1. Hersh AL, Gerber JS, Hicks LA, Pavia AT. Lessons Learned in Antibiotic Stewardship: Fluoroquinolone Use in Pediatrics. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2015 Mar; 4 (1):57-9. doi: 10.1093/jpids/piu044.
2. Committee on Infectious Diseases. The use of systemic fluoroquinolones. *Pediatrics.* 2006 Sep;118(3):1287-92.
3. Bradley JS, Jackson MA; Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics Pediatrics.* 2011 Oct;128(4):e1034-45. doi: 10.1542/peds.2011-1496..
4. Danés I, Arnau JM. ¿Es segura la administración de quinolonas en la edad pediátrica? *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 676-677.
5. Patel K, Goldman JL. Safety Concerns Surrounding Quinolone Use in Children. *J Clin Pharmacol.* 2016. *J Clin Pharmacol.* 2016 Feb 10. doi: 10.1002/jcph.715.
6. Alós JI. Quinolonas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003; 21 (5): 261-8.
7. Hooper DC. Fluoroquinolones. [Internet] Waltham (MA): UpToDate; 2016 [Actualizado: 1 mar 2016; Citado 20 mar 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
8. Principi N, Esposito S. Appropriate use of fluoroquinolones in children. *Int J Antimicrob Agents.* 2015 Apr;45(4):341-6. Epub 2015 Feb 7. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.01.004. PubMed PMID: 25726705.
9. Felsenstein S, Orgel E, Rushing T, Fu C, Hoffman JA. Clinical and microbiologic outcomes of quinolone prophylaxis in children with acute myeloid leukemia. *Pediatr Infect Dis J.* 2015 Apr;34(4):e78-84. doi: 10.1097/INF.0000000000000591. PubMed PMID: 25764103.
10. Thuo N, Ungphakorn W, Karisa J, et al. Dosing regimens of oral ciprofloxacin for children with severe malnutrition: a population pharmacokinetic study with Monte Carlo simulation. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Oct;66(10):2336-45. Epub 2011 Aug 10. doi: 10.1093/jac/dkr314. PubMed PMID: 21831986. PubMed Central PMCID: PMC3172043.
11. Zhao W Hill H, Le Guellec C, Neal T, Mahoney S, Paulus S et al. TINN Consortium. Population pharmacokinetics of ciprofloxacin in neonates and young infants less than three months of age. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Nov;58(11):6572-80.. Epub 2014 Aug 25. doi: 10.1128/AAC.03568-14. PubMed PMID: 25155587. PubMed Central PMCID: PMC4249352.
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS; 2016 [actualizado: junio de 2005; citado 28 mar 2016]. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA. Ciprofloxacino. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/62486/FichaTecnica\\_62486.html](http://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/62486/FichaTecnica_62486.html)

13. Jensen PØ, Briales A, Brochmann RP, Wang H, Kragh KN, Kolpen M, Hempel C, Bjarnsholt T, Høiby N, Ciofu O. Formation of hydroxyl radicals contributes to the bactericidal activity of ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Pathog Dis.* 2014 Apr;70(3):440-3. Epub 2014 Feb 10. doi: 10.1111/2049-632X.12120. PubMed PMID: 24376174.

14. Bacci C, Galli L, de Martino M, Chiappini, E. Fluoroquinolones in children: update of the literature. *J Chemother.* 2015 Oct;27(5):257-65. Epub 2015 Jun 23. doi: 10.1179/1973947815Y.0000000054. PubMed PMID: 26099190.

15. Lajoie A, Valla FV, Kassai B; EREMI Group. Risk of medication error administering ciprofloxacin oral suspension in children. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 Jun;71(6):769-70. Epub 2015 Apr 15. doi: 10.1007/s00228-015-1842-y. PubMed PMID: 25877020.

16. Ingham BB, Brentnall DW, Dale EA, McFadzean JA. Arthropathy induced by antibacterial fused N-alkyl-4- pyridone-3-carboxylic acids. *Toxicol Lett.* 1977;1:21.

17. Adefurin A, Sammons H, Jacqz-Aigrain E, Choonara I. Ciprofloxacin safety in paediatrics: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2011 Sep;96(9):874-80. Epub 2011 Jul 23. doi: 10.1136/adc.2010.208843. PubMed PMID: 21785119. PubMed Central PMCID: PMC3155117.

18. Sendzik J, Lode H and Stahlmann R. Quinolone-induced arthropathy: an update focusing on new mechanistic and clinical data. *Int J Antimicrob Agents.* 2009 Mar;33(3):194-200. Epub 2008 Oct 2. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.08.004. PubMed PMID: 18835137.

19. Sung L, Manji A, Beyene J, Dupuis LL, Alexander S, Phillips R, and Lehrnbecher T, Fluoroquinolones in Children With Fever and Neutropenia. A Systematic Review of Prospective Trials. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 May;31(5):431-5. doi: 10.1097/INF.0b013e318245ab48. PubMed PMID: 22189521.

20. 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 Sep;165(9):847-56. doi: 10.1001/archpediatrics.2011.136. PubMed PMID: 21893650. PubMed Central PMCID: PMC3991697.

21. 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 Jun;21(6):525-9. PubMed PMID: 12182376.

22. Kaguelidou F, Turner MA, Choonara I, Jacqz-Aigrain E. Ciprofloxacin use in neonates: a systematic review of the literature. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Feb;30(2):e29-37. doi: 10.1097/INF.0b013e3181fe353d. PubMed PMID: 21048525.

23. Chalumeau M, Tonnelier S, D'Athis P, Tréluyer JM, Gendrel D, Bréart G, et al. Fluoroquinolone safety in pediatric patients: a prospective, multicenter, comparative

cohort study in France. *Pediatrics*. 2003 Jun;111(6 Pt 1):e714-9. PubMed PMID: 12777590.

24. Bradley JS, Arguedas A, Blumer JL, Saez-Llorens X, Melkote R, Noel GJ. Comparative study of levofloxacin in the treatment of children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Oct;26(10):868-78. doi: 10.1097/INF.0b013e3180cbd2c7. PubMed PMID: 17901791.

25. 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 Oct;26(10):879-91. doi: 10.1097/INF.0b013e3180cbd38. PubMed PMID: 17901792.

26. 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 Jul;134(1):e146-53. Epub 2014 Jun 2. doi: 10.1542/peds.2013-3636. PubMed PMID: 24918220

27. Pichichero ME, Arguedas A, Dagan R, et al. Safety and efficacy of gatifloxacin therapy for children with recurrent acute otitis media (AOM) and/or AOM treatment failure. 2005 Aug 15;41(4):470-8. Epub 2005 Jul 13. PubMed PMID: 16028153.

28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS; 2016 [actualizado: enero de 2014; citado 28 marzo 2016]. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA. Levofloxacino. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/70906/FT\\_70906.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/70906/FT_70906.pdf)

29. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS. 2016 [citado 28 marzo 2016]. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA. Moxifloxacino. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/78761/FichaTecnica\\_78761.html](http://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/78761/FichaTecnica_78761.html)

30. Moreno-Pérez D, et al. Neumonía adquirida en la comunidad: tratamiento de los casos complicados y en situaciones especiales. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y de Neumología Pediátrica (SENP). *An Pediatr [Internet]*. 2015 [citado 28 marzo 2016]; 83(3):217.e1.. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.12.002>

31. del Castillo Martín F, Baquero Artigao F, de la Calle Cabrera, López Robles MV, Ruiz Canela, Alfayate Miguez S et al. Documento de consenso sobre etiología, diagnóstico y tratamiento de la otitis media aguda. *An Pediatr [Internet]*. 2012 [citado 28 marzo 2016]; 77:345.e1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.05.026>

32. Martínez Campos L, Albañil Ballesteros R, de la Flor Bru J, Piñeiro Pérez R, Cervera J, Baquero Artigao F, et al. Documento de consenso sobre etiología, diagnóstico y tratamiento de la sinusitis. *An Pediatr [Internet]*. 2013 [acceso 28 marzo 2016]; 79(5): 330.e1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.04.027>

33. Saavedra-Lozano J, Calvo C, Huguet Carol R, Rodrigo C, Núñez E, Obando I, et al. Documento de consenso SEIP-SERPE-SEOP sobre el tratamiento de la osteomielitis aguda y artritis séptica no complicadas. An Pediatr [Internet]. 2015 [acceso 28 marzo 2016]; 82:273.e1. Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es/documento-consenso-seip-serpe-seop-sobre-el/articulo/S1695403314004627/>
34. Nuñez Cuadros E, Baquero Artigao F. Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y tratamiento de las adenitis por micobacterias no tuberculosas. An Pediatr [Internet]. 2012 [acceso 28 marzo 2016]; 77:208.e1 . Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es/recomendaciones-sociedad-espanola-infectologia-pediatica/articulo/S1695403312001488/>
35. Mellado Peña MJ, Baquero-Artigao F, Moreno Perez F. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre la tuberculosis resistente a fármacos. An Pediatr [Internet]. 2009 [acceso 28 marzo 2016]; Nov;71(5):447. Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es/documento-consenso-sociedad-espanola-infectologia/articulo/S1695403309004834/>
36. WHO [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2011 [acceso 1 de abril de 2016 ]. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, ed, 2011(WHO/HTM/TB/2011.6). Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44597/1/9789241501583\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44597/1/9789241501583_eng.pdf)
37. Greifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis. 2011 Feb 15;52(4):e56-93. doi: 10.1093/cid/cir073. PubMed PMID: 21258094.
38. Noguera Julian A, Saavedra Lozano J, Nuñez Cuadros E. Infectología Pediátrica Avanzada. SEIP. Barcelona: Panamericana, 2014.
39. Laoprasopwattana K, Khwanna T, Suwankeeree P, Sujjanunt T, Tunyapanit W, Chelae S. Ciprofloxacin reduces occurrence of fever in children with acute leukemia who develop neutropenia during chemotherapy. Pediatr Infect Dis J. 2013 Mar;32(3):e94-8. doi: 10.1097/INF.0b013e3182793610. PubMed PMID: 23080291
40. Moraga Llop FA, Cabañas Poy MJ. Guía de antiinfecciosos en Pediatría. 8ª edición. Madrid: Ergon; 2014.