

UTILIZAREA CHINOLONELOR ÎN PRACTICA PEDIATRICĂ

Prof. Dr. I. Sabău, Prof. Dr. I. Simedrea, Prof. Dr. Ioana Micle, Dr. A. Crăciun, Dr. Tamara Marcovici, Dr. Ioana Mariș, Dr. Camelia Dăiescu, Dr. Elena Pop
Clinica I Pediatrie, Timișoara

REZUMAT

Chinolonele reprezintă un grup distinct de antibiotice folosite cu mult succes în tratamentul unor infecții ale adultului. Utilizarea lor în patologia copilului a fost inițial interzisă apoi drastic limitată, invocându-se mai ales potențialitatea inducerii leziunilor osoase și cartilajinoase observate la animal.

În baza cunoștințelor actuale tratamentul cu chinolone la copil este recomandat într-o serie de infecții care nu răspund la alte antibiotice. Printre recomandările *șintite* menționăm: infecțiile cu *Pseudomonas* din mucoviscidoză, infecțiile grave ale imunodeprimaților, septicemiile sau meningitele cu bacili gram negativi la nou-născuți, infecțiile grave cu *Salmonella* sau *Shigella*, infecțiile urinare complicate sau cu germeni multirezistenți și otitele supurate complicate sau cu germeni rezistenți.

Cuvinte cheie: Chinolone; artropatie; rezistență; antibiotice; efecte secundare; nou-născut; copil

ABSTRACT

The use of quinolones in pediatric practice

Quinolones are a family of antibiotics successfully used to treat a broad spectrum of bacterial infections in adult patients. Administration of quinolones in children was initially forbidden and later, hardly limited, because of their arthropatogenic potential observed in experiments using juvenile animal models.

Nowadays, indications of quinolones in children include serious infections without response to other antibiotics like: *Pseudomonas* infection in cystic fibrosis, severe infections in immunocompromised host, gram negative sepsis or meningitis in newborn, intestinal infections due to resistant strains of *Salmonella* and *Shigella*, complicated urinary tract infections, ear infections and mastoiditis with resistant strains.

Key words: Quinolones; arthropathy; antibiotic resistance; adverse events; newborn; children

INTRODUCERE

Chinolonele sunt un grup de antibiotice care în ultima decadă a constituit obiect de studiu și preocupare pentru diverse specialități medicale: clinicieni, bacteriologi, farmacologi, anatomo-patologi și pediatri (1-3).

Ele au o serie de avantaje în practica clinică prin siguranță și eficiență, dobândind o mare utilitate în pediatrie, dar și limite legate de o serie de efecte secundare.

Prima chinolonă introdusă în practica medicală în 1962 a fost acidul nalidixic. De atunci și până azi grupul s-a îmbogățit cu noi reprezentanți, existând în prezent 4 generații (tabelul 1).

Din punct de vedere istoric furnizorii de sănătate au început să utilizeze chinolonele în tratamentul infecțiilor la copil, mult după ce au fost folosite anterior la alte categorii de bolnavi.

Rezerva, cu formularea unor interdicții sau contra-indicații stricte, care a dăinuit mulți ani în utilizarea chinolonelor la copii (pe cale orală sau parenterală) au plecat de la dovezile experimentale de realizare a leziunilor osoase, cartilajinoase și tendinoase la animalele tinere (4, 5) precum și de potențialitatea dezvoltării rezistenței bacteriene (5).

Cercetările din ultimele decade, prin cunoștințele acumulate, sunt pe cale să înlăture definitiv temerea privind condrototoxicitatea.

Un studiu multicentric efectuat prin rezonanță magnetică asupra a 14 copii cu fibroză chistică tratați cu ofloxacin și ciprofloxacina comparativ cu 10 copii care nu au fost supuși medicației nu au evidențiat diferențe între cele două loturi privind structura cartilajului, îngroșarea cartilajului, prezența edemului, interlinia cartilajiu-os sau prezența de lichid (6).

Studiile clinice pe loturi mai mici (7) dar și pe loturi de peste 7000 copii și adolescenți tratați cu chinolone nu au evidențiat condrototoxicitatea (8).

MECANISM DE ACȚIUNE

Mecanismul de acțiune este reprezentat de inhibiția enzimei *topoizomeraza II* și/sau *topoizomeraza IV* ambele producând destabilizarea ADN bacterian, efectul direct fiind bactericidă.

Ele sunt active atât în stadiul de replicare cât și în cel de lag. Prezența grupului *metoxi* în poziția 8 la *gatifoxin* măresc afinitatea medicamentului pentru *topoizomeraza IV*, crescându-i activitatea asupra *Streptococcus pneumoniae*. De remarcat penetrarea foarte bună intracelulară cu efect asupra *Salmonella Spp* și

Tabelul 1
Clasificarea și indicațiile generale ale chinolonelor

Chinolona	Doza la copil	Spectrul antimicrobian	Recomandări
<i>Generația I</i> Acidul nalidixic Acidul oxolinic Cinoxacina	30-50 mg/kg/zi	Germeți gram negativi. Ineficient pe speciile de <i>Pseudomans</i>	Infecții urinare
<i>Generația II</i> Ciprofloxacina Norfloxacina Lomefloxacina Ofloxacina	10-15 mg/kg/zi 4-6 mg/kg/zi 7,5 mg/kg/zi	Eficiente pe flora gram negativă, <i>Pseudomonas spp.</i> unele sușe de gram pozitivi printre care și <i>Staphylococcus aureus</i> Ineficient pe <i>Streptococcus pneumoniae</i> și unii germeți atipici	Infecții urinare simple și complicate Pielonefrite Infecții ale părților moi Infecții cutanate
<i>Generația III</i> Sparfloxacina Gatifloxacina Grepafloxacina Levofloxacina	2 x 10 mg/kg între 6 luni și 5 ani, 10 mg/kg/zi peste 5 ani Nu sunt date Nu sunt date Nu sunt date	Indicațiile de la generația II + <i>Streptococcus pneumoniae</i> penicilin rezistenți Germeți atipici	Pneumonii grave Bronșite cronice și recurente în puseu acut
<i>Generația IV</i> Trovafloracina Moxifloxacina Gemifloxacina	4 mg/kg/zi	Indicațiile generației a 3-a Gamă largă de anaerobi	Meningitele grave la nou-născuți Pneumonia nosocomială Infecțiile abdominale

micobacterii precum și efectul *trovafloracinei* asupra florei anaerobe.

FARMACOCINETICA

Studiile de farmacocinetică la copil sunt mai limitate față de cele întreprinse la adult (5, 8-17).

Demne de citat sunt studiile la copil privind farmacocinetica ciprofloxacinei (18), ofloxacinei (10), norfloxacinei (9) și levofloxacinei (16, 19).

Administrarea orală este urmată de o absorbție bună cu realizarea unor concentrații serice bune în 30 minute-2 ore (în funcție de tip).

Utilizarea căii intravenoase determină imediat după injectare niveluri serice mai mari decât administrarea orală.

Spațiul de difuziune a chinolonelor în organismul uman este larg cuprinzând numeroase structuri viscerale și medii: rinichi, urină, plămâni, prostată, bronhii, nas, vezică biliară, organe genitale, ureche, meninge. Adeseori concentrația antibioticului în aceste sectoare este mult mai mare decât în sânge (concentrația urinară a ciprofloxacinei și ofloxacinei este de 25 de ori mai mare decât în sânge).

Chinolonele de generație mai nouă au o serie de particularități ce le conferă avantaj terapeutic cum ar fi: perioada de înjumătățire lungă, concentrația serică înaltă corelat cu bactericidia ridicată, distribuție și penetrabilitate tisulară mare.

Perioada de înjumătățire lungă permite administrarea antibioticelor în 1-2 prize pe zi. Se recomandă ca administrarea orală a medicației să fie făcută cu 4 ore înainte sau 2 ore după masă.

Ofloxacina și levofloxacina sunt eliminate exclusiv pe cale renală, restul chinolonelor se elimină atât pe cale renală cât și extrarenală (hepatică sau gastrointestinală).

EFECTE SECUNDARE

Inventarierea efectelor secundare induse de chinolone este largă. Practicienii le-au împărțit în efecte comune și particulare. Dintre efectele comune cităm: grețuri, vărsături, diaree ușoară, dureri epigastrice sau abdominale, amețeli, somnolență, moleșeală, cefalee ușoară, nervozitate, tulburări de somn. Acestea dispar rapid la sistarea medicației. Ca efecte particulare, mai rar întâlnite, sunt menționate: rash tegumentar, febră, halucinații, tremurături, convulsii, dureri la locul de injectare, edeme, tulburări de deglutiție, tahicardie, respirație superficială, pierderea conștienței.

Apariția efectelor adverse de acest tip necesită sistarea tratamentului, consult și decizie medicală.

INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE

Utilizarea concomitentă cu chinolonele a unor produse care conțin cationi metalici (antiacide care conțin Al, Ca, Mg, medicamente ce conțin Fe sau Zn, incluzând aici și multivitaminele sau suplimentele cu minerale) realizează complexe antibiotic-metal care diminuează absorbția antibioticului (20, 21). De asemenea, se contraindică administrarea împreună cu cafeină (inclusiv sucurile ce conțin cafeină de tip pepsi sau cola), anticoagulantele de tip dicumarinic, bronhodilatatoarele de tip aminofilină sau teofilină sau didanosine, utilizat în tratamentul HIV.

REZISTENȚA BACTERIANĂ

Au fost raportate instalări de rezistență față de chinolone atât în cadrul florei gram pozitive cât și gram negative.

Rezistența poate să se instaleze prin unul din următoarele trei mecanisme:

- mutația (unică sau multiplă) a genelor care codează giraza DNA sau topoizomeraza IV
- diminuarea permeabilității membranei externe
- dezvoltarea unui mecanism de scurgere (eflux).

Literatura medicală citează cazuri de rezistență bacteriană nu numai la adult ci și la copil pentru *Pseudomonas* (22), *Streptococcus Pyogenes* (23-26), *Salmonella spp* (27), *Sigella* (28), *Campylobacter* (29, 30). Cea mai scăzută rată de rezistență la chinolone se întâlnește la *Hemophilus influenza*. Recomandările US Food and Drug Administration de utilizare a chinolonelor la adult sunt prezentate în tabelul 2.

Indicațiile sintetice de utilizare a chinolonelor la copil în concordanță cu datele actuale din literatură sunt cuprinse în tabelul 3.

CONCLUZII

- Utilizarea chinolonelor la copii trebuie să fie selectivă și prescrisă cu multă competență.
- Se recomandă păstrarea chinolonelor ca antibiotice de rezervă (linia II).
- Chinolonele își găsesc justificare ca antibiotic de primă intenție la copil în următoarele situații: septicemie sau meningită cu floră gram negativă la nou-născut, infecții la imunodeprimați, infecții severe cu *Salmonella* sau *Shigelle spp*, infecții cu *Pseudomonas spp* la bolnavi cu fibroză chistică, otite medii supurate cronice cu germeni rezistenți, otite medii acute complicate și mastoidite care nu au răspuns la antibioterapia uzuală.
- În alte entități infecțioase decât cele menționate mai sus chinolonele se vor utiliza dacă alte antibiotice nu au fost eficiente.
- Rezervele de a utiliza chinolonele la vârsta copilăriei țin nu atât de inducerea artropatiei cât mai ales de posibilitatea instalării rezistenței bacteriene, în mod electiv față de unele sușe de pneumococ.

Tabelul 2

Recomandările U.S. Food and Drug Administration de utilizare a chinolonelor la adult

Indicația	Chinolona recomandată
Infecția urinară necomplicată	Acid nalidixic, cinoxacin, norfloxacin, imefloxacin, enoxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, trovafloxacin
Infecție urinară complicată, pielonefrită	Norfloxacin, imefloxacin, enoxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin
Infecții de căi respiratorii inferioare (utilizare limitată)	Lomefloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, trovafloxacin
Infecții tegumentare	Ofloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, trovafloxacin
Infecții gonococice	Norfloxacin, enoxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, gatifloxacin, trovafloxacin
Infecția cu chlamydia asociată cu infecția gonococică	Ofloxacin, trovafloxacin
Infecții ale oaselor și articulațiilor cu germeni gram negativi	Ciprofloxacin
Diaree infecțioasă	Ciprofloxacin
Febră tifoidă	Ciprofloxacin
Sinuzită acută	Ciprofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, mixifloxacin, trovafloxacin
Bronșită cronică în puseu acut	Levofloxacin, sparfloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, trovafloxacin
Pneumonia comunitară	Levofloxacin, sparfloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, trovafloxacin
Infecții intra abdominale	Trovafloxacin
Infecții pelvine și ginecologice	Trovafloxacin
Pneumonia nosocomială	Trovafloxacin

Tabelul 3

Indicațiile actuale privind tratamentul cu chinolone în infecțiile copilului

Starea infecțioasă	Surse bibliografice
Suspiciune sau confirmarea infecției cu <i>Pseudomonas spp</i> din fibroza chistică	(3, 31)
Infecții la copii cu depresie imunologică	(15, 32)
Septicemie sau meningită neonatală gram negativi multirezistenți	(11, 13, 33)
Infecții enterale severe cu <i>Salmonella</i> sau <i>Shigella</i>	(17, 34, 35)
Infecții urinare complicate cu germeni multirezistenți	(9, 12, 36, 37)
Otite supurate cronice cu <i>Pseudomonas spp</i>	(14, 38, 39)
Otite medii acute complicate sau mastoidite care nu au răspuns la alt tratament antibiotic	(40)

BIBLIOGRAFIE

1. Sabharwal V, Marchant CD – Fluoroquinolone use in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2006, 25(3), 257-258.
2. King DE, Malone R, Lilley SH – New classification and update on the quinolone antibiotics. *Am Fam Physician*, 2006, 61(9), 2741-2748.
3. Leibovitz E – The use of fluoroquinolones in children. *Curr Opin Pediatr*, 2006, 18(1), 64-70.
4. Grady RW – Systemic quinolone antibiotics in children: a review of the use and safety. *Expert Opin Drug Saf*, 2005, 4(4), 623-630.
5. Schaad UB – Fluoroquinolone antibiotics in infants and children. *Infect Dis Clin North Am*, 2005, 19(3), 617-628.
6. Danisovicova A, Brezina M, Belan S et al – Magnetic resonance imaging in children receiving quinolones: no evidence of quinolone-induced arthropathy. A multicenter survey. *Chemotherapy*, 1994, 40(3), 209-214.
7. Bethell DB, Hien TT, Phi LT et al – Effects on growth of single short courses of fluoroquinolones. *Arch Dis Child*, 1996, 74(1), 44-46.
8. Burlhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB – Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin Infect Dis*, 1997, 25(5), 1196-1204.
9. Motohiro T, Yoshinaga Y, Tsumura N et al – Pharmacokinetics and clinical studies of norfloxacin in the pediatric field. *Jpn J Antibiot*, 1990, 43(5), 901-917.
10. Bethell DB, Day NP, Dung NM et al – Pharmacokinetics of oral and intravenous ofloxacin in children with multidrug-resistant typhoid fever. *Antimicrob Agents Chemother*, 1996, 40(9), 2167-2172.
11. Saez-Llorens X, McCoig C, Feris JM et al – Quinolone treatment for pediatric bacterial meningitis: a comparative study of trovafloxacin and ceftriaxone with or without vancomycin. *Pediatr Infect Dis J*, 2002, 21(1), 14-22.
12. Abelson Storby K, Osterlund A, Kahlmeter G – Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* in urine samples from children and adults: a 12 year analysis. *Acta Paediatr*, 2004, 93(4), 487-491.
13. Drossou-Agakidou V, Roilides E, Papakyriakidou-Koliouka P et al – Use of ciprofloxacin in neonatal sepsis: lack of adverse effects up to one year. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23(4), 346-349.
14. Roland PS, Kreisler LS, Reese B et al – Topical ciprofloxacin/dexamethasone otic suspension is superior to ofloxacin otic solution in the treatment of children with acute otitis media with otorrhea through tympanostomy tubes. *Pediatrics*, 2004, 113(1 Pt 1), 40-46.
15. Castagnola E, Haupt R, Micozzi A et al – Differences in the proportions of fluoroquinolone-resistant gram-negative bacteria isolated from bacteraemic children with cancer two Italian centres. *Clin Microbiol Infect*, 2005, 11(6), 505-507.
16. Chien S, Wells TG, Blumer JL et al – Levofloxacin pharmacokinetics in children. *J Clin Pharmacol*, 2005, 45(2), 153-160.
17. Vinh H, Duong NM, Phuong le T et al – Comparative trial of short-course ofloxacin for uncomplicated typhoid fever in Vietnamese children. *Ann Trop Paediatr*, 2005, 25(1) 17-22.
18. Peltola H, Vaarala M, Renkonen OV – Pharmacokinetics of single-dose oral ciprofloxacin in infants and small children. *Antimicrob Agents Chemother*, 1992, 36(5), 1086-1090.
19. Chien SC, Rogge MC, Giscion LG et al – Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500 milligram oral or intravenous doses. *Antimicrob Agents Chemother*, 1997, 41(10), 2256-2260.
20. Drusano GL, Standiford HC, Plaisance K et al – Absolute oral bioavailability of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother*, 1986, 30(3), 444-446.
21. Brouwers JR – Drug interactions with quinolone antibacterials. *Drug Saf*, 1992, 7(4), 268-281.
22. Kriengkauykiat J, Porter E, Lomovskaya et al – Use of an efflux pump inhibitor to determine the prevalence of efflux pump-mediated fluoroquinolone resistance and multidrug resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(2), 565-570.
23. Alberti S, Cortes G, Garcia-Rey et al – Streptococcus pyogenes pharyngeal isolates with reduced susceptibility to ciprofloxacin in Spain: mechanism of resistance and clonal diversity. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(1), 418-420.
24. de la Campa AG, Balsalobre L, Ardanuy C et al – Fluoroquinolone resistance in penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae clones, Spain. *Emerg Infect Dis*, 2004, 10(10), 1751-1759.
25. Ho PL, Yam WC, Cheung TK et al – Fluoroquinolone resistance among Streptococcus pneumoniae in Hong Kong linked to the Spanish 23F clone. *Emerg Infect Dis*, 2001, 7(5), 906-908.
26. Thomson KS, Chartrand SA, Sanders CC et al – In vitro activity of levofloxacin against Streptococcus pneumoniae with various levels of penicillin resistance. *J Antimicrob Chemother*, 1999, 43 Suppl C, 15-19.
27. Panhotra BR, Saxena AK, Al-Ghamdi Am – Typhoid fever due to multidrug-resistant Salmonella enterica serovar typhi having reduced susceptibility to ciprofloxacin and nalidixic acid resistance. *Saudi Med J*, 2004, 25(10), 1509-1511.
28. Taneja N, Lyngdoh V, Vermani A et al – Remergence of multi-drug resistant Shigella dysenteriae with added resistance to ciprofloxacin in north India & their plasmid profiles. *Indian J Med Res*, 2005, 122(4), 348-354.
29. Sjogren E, Lindblom GB, Kaijser B – Norfloxacin resistance in Campylobacter jejuni and Campylobacter coli isolates from Swedish patients. *J Antimicrob Chemother*, 1997, 40(2), 257-261.
30. Reina J, Ros MJ, Fernandez-Baca V – Resistance to erythromycin in fluoroquinolone-resistant Campylobacter jejuni strains isolated from human faeces. *J Antimicrob Chemother*, 1995, 35(2), 351-352.
31. Hampel B, Hullmann R, Schmidt H – Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use-safety report. *Pediatr Infect Dis J*, 1997, 16(1), 127-9, discussion 60-62.
32. Petrilli AS, Dantas LS, Campos MC et al – Oral ciprofloxacin vs. intravenous ceftriaxone administered in an outpatient setting for fever and neutropenia in low-risk pediatric oncology patients: randomized prospective trial. *Med Pediatr Oncol*, 2000, 34(2), 87-91.
33. Krcmery V Jr, Filka J, Uher J et al – Ciprofloxacin in treatment of nosocomial meningitis in neonates and in infants: report of 12 cases and review. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1999, 35(1), 75-80.
34. Moulin F, Sauve-Martin H, Marc E et al – Ciprofloxacin after clinical failure of beta-lactam antibiotics in children with salmonellosis. *Arch Pediatr*, 2003, 10(7), 608-614.
35. Thaver D, Zaidi AK, Critchley J et al – Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(2), CD004530.
36. Cizman M, Orazem A, Krizan-Hergouth V et al – Correlation between increased consumption of fluoroquinolones in outpatients and resistance of Escherichia coli from urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother*, 2001, 47(4), 502.
37. Rajagopalan P, Gastonguay MR – Population pharmacokinetics of ciprofloxacin in pediatric patients. *J Clin Pharmacol*, 2003, 43(7), 698-710.
38. Roland PS, Dohar JE, Lanier BJ et al – Topical ciprofloxacin/dexamethasone otic suspension is superior to ofloxacin otic solution in the treatment of granulation tissue in children with acute otitis media with otorrhea through tympanostomy tubes. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004, 30(6), 736-741.
39. Roland PS, Pien FD, Schultz CC et al – Efficacy and safety of topical ciprofloxacin/dexamethasone versus neomycin/polymyxin B/hydrocortisone for otitis externa. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20(8), 1175-1183.
40. Sabella C – Management of otorrhea in infants and children. *Pediatr Infect Dis J*, 2000, 19(10), 1007-1008.