Informe PROA-NEN

Títol: Indicacions de les quinolones i alerta farmacològica 2018

Autor: Aurora Fernández Polo, Natalia Mendoza Palomar, Pere Soler

Peticionari: grup PROA

Justificació: recentment la EMA ha emès una alerta sobre l'ús de quinolones en relació a efectes adversos osteotendinosos, neurològics i vasculars amb un augment del risc d'aneurisme aòrtic a llarg termini i recomana restringir el seu ús a infeccions greus. La majoria d'aquestes alertes se centren especialment en el pacient d'edat avançada sense dades concretes a pediatria. Davant d'aquesta situació, l'objectiu d'aquest informe és revisar les dades que existeixen sobre aquests efectes adversos i establir les indicacions de quinolones al nostre centre pels pacients pediàtrics, així com proposar alternatives en els casos en els que habitualment s'utilitzen.

Resultats:

Dels principis actius de la família de les quinolones comercialitzades a España, només ciprofloxacina té indicació en fitxa tècnica per a la població pediàtrica. En el nostre hospital, levofloxacina i moxifloxacina s'han utilitzat exclusivament en situacions clíniques en les que no hi ha una alternativa terapèutica amb indicació a pediatria. Norfloxacina i ofloxacina no s'utilitzen en la pràctica habitual en la població pediàtrica atesa.

Les fluoroquinolones estan associades a reaccions adverses serioses i potencialment irreversibles, incloses tendinitis i ruptura de tendons, neuropatia perifèrica i efectes del SNC. Els pacients de qualsevol edat o sense factors de risc preexistents poden presentar aquestes reaccions i les manifestacions poden aparèixer al inici o setmanes després de l'inici del tractament. Es recomana utilitzar en precaució en els pacients que presentin sospita o diagnòstic d'algun d'aquests transtorns.

- Efectes en el SNC: inclouen convulsions, augment de la pressió intracranial i psicosi tòxica. També poden causar nerviosisme, agitació, insomni, ansietat, malsons, paranoia, marejos, confusió, tremolors, al·lucinacions, depressió i pensaments o accions suïcides.

- Neuropatia perifèrica

- Tendinitis / ruptura tendinosa: augmenten el risc el tractament simultani amb corticosteroides, els trasplantats d'òrgan sòlid, l'edat major de 60 anys, l'activitat física brusca, la insuficiència renal i els trastorns anteriors del tendó.

- Aneurisme i dissecció aòrtica: l'augment que s'ha observat és aproximadament el doble en els pacients tractats amb fluoroquinolones sistèmiques en comparació amb els que no prenen

cap antibiòtic o prenen altres tipus d'antibiòtic (amoxicil·lina); Aquesta troballa és probablement un efecte de classe, similar al dany exercit per les fluoroquinolones al teixit dels tendons. Aquests efectes adversos també s'han reproduït en models animals. S'ha observat que les persones d'edat avançada són les que presenten un major risc.

Cal remarcar que l'aneurisma i dissecció aòrtica són esdeveniments rars que es produeixen amb una incidència d'aproximadament 3-30 de cada 100 000 persones-any. Entre els factors que augmenten el risc es troben els antecedents familiars d'aneurisma, aneurisma o dissecció aòrtica preexistent, la síndrome de Marfan, la síndrome d'Ehlers-Danlos vascular, l'arteritis de Takayasu, l'arteritis de cèl·lules gegants, la malaltia de Behçet, la hipertensió i l'aterosclerosi.

Tot i això, existeixen dades que demostren la seva seguretat a pediatria, ja que no s'ha demostrat de forma fefaent cap efecte advers osteotendinós tret de lleus artràlgies que s'autolimiten en suspendre el tractament (2685283).

Les autoritats sanitàries han fet una recomanació explícita sobre l'ús de les fluoroquinolones sistèmiques o inhalades, recomanant que en pacients amb risc d'aneurisma i dissecció aòrtica només s'han d'utilitzar després d'una minuciosa avaluació risc/benefici i després de considerar altres opcions terapèutiques prèviament. També recomanen advertir a tots els pacients d'aquests possibles efectes adversos i informar-los que han de sol·licitar atenció mèdica urgent en cas de dolor abdominal, de pit o esquena, de naturalesa sobtada.

Pel que fa als pacients pediàtrics, l'alerta de seguretat no fa cap especificació de si hi ha dades sobre el seu risc específic ni sobre les recomanacions a pediatria. Pel que sabem, no existeix cap estudi que demostri una especial incidència de toxicitat a pediatria.

Utilització de quinolones als pacients ingressats a l'hospital

ANTIBIÒTIC	DOT 2016	DOT 2017	DOT/100 ESTADES (2016)	DOT/100 ESTADES (2017)	CANVI EN DOT/100 estades(%)
CIPROFLOXACINA (IV)	302	229,00	0,59	0,50	-15,33
LEVOFLOXACINA (IV)	377	380,00	0,74	0,83	12,55

Propostes:

Després de la notificació de l'EMA i sempre tenint en compte que només ciprofloxacina té aprovat el seu ús a pediatria, caldrà valorar de manera individual les indicacions de les quinolones. Tot i que se n'ha de restringir el seu ús -com de fet s'estava fent fins al moment- cal valorar els potencials riscos de les alternatives, especialment en quant a política antibiòtica. A més, la majoria dels pacients pediàtrics que s'atenen al nostre centre i reben quinolones ho fan per infeccions greus i fins ara l'alerta no dóna detalls sobre els potencials efectes adversos a pediatria.

Per tant, les alternatives que aquí es proposen no són d'obligat compliment i es valorarà cada cas individualment. Es recomana consultar amb el grup Core del PROA-NEN en aquestes situacions.

Aquesta recomanació s'anirà actualitzant a mesura que apareguin, si ho fan, detalls més concrets relacionats amb l'alerta de l'EMA. S'han revisat els protocols de l'hospital pediàtric on es recomanava actualment l'ús d'una quinolona. A la taula, es detallen les recomanacions del grup PROA-NEN, tenint en compte les alternatives terapèutiques i els possibles efectes adversos de l'ús de les quinolones.

Indicació	**Recomanació**	**Alternativa**
Al·lèrgia a betalactàmics en neutropènia febril (NF)	S'utilitzaran quinolones només si al·lèrgia a carbapenèmics	Si al·lèrgia penicil·lines: cefepima (vigilant funció renal) o ceftazidima si no es requereix cobertura de CGP Si al·lèrgia a cefalosporines: meropenem
Efectes adversos de betalactàmics	S'utilitzaran antibiòtics alternatius segons antibiograma i característiques pacient/infecció	Segons antibiograma i característiques pacient/infecció
Tractament empíric de pneumònia greu en pacient immunodeprimit	No s'utilitzaran quinolones	Cefepima o cefotaxima (en funció de si/no neutropènia) + azitromicina
Fibrosi quística	S'utilitzaran antibiòtics alternatius segons antibiograma i característiques pacient/infecció	Segons antibiograma i característiques pacient/infecció
Infecció osteoarticular per *Salmonella* spp. en pacient amb drepanocitosi	S'utilitzarà ciprofloxacina si hi ha indicació clínica/microbiològica	Cefalosporines de 3a generació tenint present l'absència d'efecte intracel·lular
Tractament dirigit de les infeccions per microorganismes multiresistents	S'utilitzaran fàrmacs alternatius segons antibiograma i característiques pacient/infecció (*)	Ertapenem Aztreonam Cefepima Cotrimoxazol
Cistitis, pneumònia no complicades	No s'utilitzaran quinolones	NC

Tuberculosi resistent	Es mantindrà la recomanació d'utilitzar quinolones si hi ha indicació clínica/microbiológica	NC
Perforació ocular traumàtica amb o sense endoftalmitis	S'utilitzarà levofloxacina	NC
Gastroenteritis bacteriana que compleix criteris de tractament antibiòtic	S'utilitzaran fàrmacs alternatius segons antibiograma i característiques pacient/infecció (*)	NC

(*) En el cas que el pacient sigui tributari de tractament oral i la única opció sigui ciprofloxacina, es valorarà individualment el benefici-risc de realitzar tractament oral amb ciprofloxacina vs. endovenós amb un altre fàrmac. *Grup Core del programa PROA-NEN*

Gener de 2019