

Las entrevistas de Entre Expertos reúnen a destacados especialistas interesados en la difusión de conocimientos estratégicos, útiles para el ejercicio de la profesión.

Las preguntas de Entre Expertos son formuladas al entrevistado por uno o más entrevistadores especialistas. Unos y otros, expresamente convocados por SIIC, participan en este innovador mecanismo de edición supervisado por el plantel editorial de nuestra organización. Las preguntas y respuestas en inglés u otros idiomas (con excepción del portugués) son traducidas al castellano por el Comité de Traductores Biomédicos de SIIC; en estos casos, las dos versiones pueden consultarse completas en la sección Entrevistas del sitio siicsalud.com.

Efectos musculoesqueléticos de las fluoroquinolonas en los niños

Musculoskeletal effects of fluoroquinolones in children

“En la población pediátrica, las quinolonas se indican cuando existe documentación bacteriológica y susceptibilidad comprobada, sin otras alternativas terapéuticas adecuadas. Su utilización en pediatría está restringida debido al hallazgo de artropatías secundarias a la alteración del cartílago de crecimiento en estudios realizados con animales inmaduros.”

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

María Teresa Rosanova

Médica, Infectóloga, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Entrevistador

Norberto Gómez Rodríguez

Médico Adjunto, Servicio de Reumatología, Hospital POVISA, Madrid, España

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<p>Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)</p>
	<p>+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora.</p> <p>www.siicsalud.com/dato/ensic.php/120043</p>

Introducción

El artículo sobre el cual se realiza la entrevista aborda un aspecto relevante sobre potenciales consecuencias indeseadas de la antibioterapia con este grupo de fármacos derivados del ácido nalidíxico. Se ha centrado en la población pediátrica y en aquellos estudios cuyo diseño se ajustaba a un patrón de calidad preestablecido. Las pruebas recogidas en dichos trabajos fueron analizadas y sistematizadas. En la especialidad de reumatología, quienes desarrollamos una actividad fundamentalmente clínica, hemos tenido la oportunidad de atender pacientes con tendinopatías surgidas luego del tratamiento con fluoroquinolonas, grupo de antibióticos utilizados con demasiada frecuencia de for-



ma empírica, tanto en atención primaria como especializada y sin valorar adecuadamente los factores de riesgo de cada enfermo. España es uno de los países europeos con mayor tasa de resistencia bacteriana a antibióticos. El empleo empírico y las pautas inadecuadas son dos de las causas implicadas en este grave problema.

Buenos Aires, Argentina (especial para SIIC)

NGR: *En España, para el tratamiento de las infecciones respiratorias, la mayor parte de las prescripciones de fluoroquinolonas en atención primaria y en urgencias son empíricas. En pediatría, el empleo sin estudio microbiológico es menos frecuente que en adultos. En la Argentina, ¿se han analizado las diferencias en la adecuación de la prescripción de fluoroquinolonas en adultos y en niños?*

MTR: Las quinolonas constituyen un grupo de antibióticos bactericidas derivados del ácido nalidíxico. Por sucesivas modificaciones surgen las fluoroquinolonas de primera, segunda y tercera generación, que tienen un mayor espectro antibacteriano.

De ellas, la ciprofloxacina es la más usada en pediatría. Está documentado que en ciertas especies de animales inmaduros, la ingesta de estas drogas genera una artropatía secundaria a alteración

del cartílago de crecimiento. Esa toxicidad en animales inmaduros fue extrapolada al ser humano, por lo que no se recomienda su uso en menores de 18 años. Sin embargo, suelen indicarse en "estados de necesidad", es decir cuando constituyen la única opción terapéutica. Por ello, las quinolonas en los niños son sólo indicadas en caso de que no exista otra alternativa adecuada y con documentación bacteriológica y susceptibilidad del germen a estos antibióticos.

Con respecto a las tendinitis en la población adulta, este efecto adverso suele verse con mayor frecuencia en ese grupo etario asociado con comorbilidades y con el uso concomitante de corticoides, entre otros, y es excepcional en pediatría. Las alteraciones en los cartílagos hialinos de animales jóvenes, sobre todo perros y ratas, detectadas tras la administración de fluoroquinolonas fueron, como señalan los autores, uno de los motivos que indujeron a la contraindicación de su uso en gestantes, niños y adolescentes hasta los 18 años. Los mecanismos asociados con las lesiones óseas, cartilaginosas y tendinosas incluyen la formación de complejos estables entre las fluoroquinolonas y los iones Mg^{2+} , reduciendo drásticamente su concentración tisular. El magnesio es una coenzima esencial en el metabolismo del cartílago. Las metaloproteasas 1 y 13 se acumulan en la matriz de los tendones humanos tras la administración de quinolonas y también se ha demostrado activación de la caspasa 3 con la subsiguiente aparición de apoptosis de los tenocitos.^{1,2} Los trastornos de la síntesis proteica en tenocitos humanos, su excesiva apoptosis y el deterioro de los mecanismos de reparación tendinosa son factores determinantes de la toxicidad de estos antibióticos. En tendones de ratas se ha comprobado que la toxicidad de las quinolonas aumenta con la edad de los tenocitos, un hecho que puede condicionar la expresividad clínica de la toxicidad.³

¿Se ha hecho algún estudio epidemiológico en la Argentina sobre la toxicidad musculoesquelética por quinolonas en adultos o en niños?

Es discutido porque las quinolonas pueden producir los efectos adversos musculoesqueléticos y se han planteado múltiples hipótesis. En pediatría, personalmente no conozco estudios epidemiológicos de esa índole.

Se ha sugerido la posibilidad de que los efectos tóxicos de las quinolonas sobre cartílagos y tendones dependan de la susceptibilidad individual y de la dosis acumulada. En alguna de las series revisadas, ¿hubo alguna relación entre la dosis acumulada de quinolonas y la aparición de efectos adversos musculoesqueléticos? ¿Cuál ha sido la lesión más frecuentemente descrita?

Todas las quinolonas estudiadas inducen cambios en el cartílago inmaduro de animales de laboratorio, tales como perros, ratas, conejos, etcétera. Esta artropatía es limitada a los animales juveniles, excepto con la pefloxacin.^{1,7,10} Aun luego de una recuperación clínica adecuada, las alteraciones histopatológicas persisten en forma irreversible en la articulación afectada. Las hipótesis de esta afección son la inhibición del ADN mitocondrial o el déficit de magnesio. Incluso no habría diferencias entre las quinolonas fluoradas y las que no lo son. En nuestro estudio, en la discusión mencionamos trabajos que incluyeron pacientes con enfermedad fibroquística del páncreas (EFQP) tratados por meses con quinolonas y sin

evidencia de alteración musculoesquelética, aun en estudios de necropsia.

A partir de las diferentes técnicas de diagnóstico por imágenes, las artralgiás constituyen el tipo de lesión más frecuente identificadas en las distintas series analizadas.

¿Se dispone de referencias sobre la aparición de los síntomas en la población pediátrica? ¿Se han documentado diferencias significativas en la toxicidad musculoesquelética entre las distintas quinolonas?

En los estudios incluidos en nuestra revisión su aparición y la duración de los síntomas fue variable.

Parece ser que la pefloxacin induciría mayor riesgo de alteraciones musculoesqueléticas, pero en general no hay diferencias, incluso entre las quinolonas fluoradas y no fluoradas.

Las secuelas como las roturas parciales del tendón de Aquiles tras la exposición a las fluoroquinolonas no son raras en los adultos. ¿Se han documentado lesiones musculoesqueléticas irreversibles asociadas con el tratamiento en la población pediátrica?

Esta complicación es muchísimo más frecuente en adultos y es excepcional en pediatría.

La toxicidad de las quinolonas en tendones, cartílago y hueso se incrementa con la edad de los pacientes, sobre todo por encima de los 60 años y, además, se potencia con factores de riesgo adicionales, particularmente con el empleo de glucocorticoides (de modo dependiente de la dosis), cuyos efectos adversos sobre la matriz tendinosa han sido ampliamente probados. El efecto tóxico de los glucocorticoides y las quinolonas sobre el tendón es sinérgico. En adultos tratados con corticoides, el empleo de fluoroquinolonas se asocia con más tendinosis y roturas tendinosas.⁴

En los niños con artritis idiopática juvenil complicada con infecciones bacterianas susceptibles de ser tratadas con este grupo de antibióticos, los efectos adversos musculoesqueléticos, como ocurre en los adultos con artritis reumatoidea y otras enfermedades inflamatorias del tejido conjuntivo, podrían no ser detectados o ser confundidos con manifestaciones de la enfermedad sistémica.

En los estudios seleccionados, ¿qué medidas se adoptaron para diferenciar artritis reactivas, tendinitis y otras manifestaciones musculoesqueléticas posinfecciosas de la toxicidad de las quinolonas en estructuras del aparato locomotor?

Los estudios eran muy heterogéneos y de distintas épocas, por lo que las medidas en que se valoró la presencia de efectos adversos musculoesqueléticos fueron variando de acuerdo con el período de estudio.

Hay una relación inversa entre la concentración de una quinolona y la selección de mutantes resistentes, por lo que debe evitarse la infradosificación. En general, a mayor actividad de una quinolona más tarda en aparecer la resistencia clínica. La resistencia se da por pasos y surgirán en el tratamiento de infecciones por bacterias que no sean al principio muy sensibles a la quinolona utilizada (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, por ejemplo) o que se den en lugares de más difícil acceso al antibiótico. En España, esto se confirmó en un estudio multicéntrico de sensibilidad de *P. aeruginosa*, en el que

el 23% de las cepas aisladas eran resistentes a ciprofloxacina.¹ Si sigue aumentando la resistencia, disminuirá el papel de las quinolonas en la terapia empírica de infecciones potencialmente causadas por *P. aeruginosa*.

¿Qué grado de resistencia bacteriana a las quinolonas se ha comprobado en la Argentina?

Existe la preocupación de que el uso indiscriminado de las quinolonas provoque un aumento de resistencia de los gérmenes que normalmente colonizan el tracto respiratorio de los niños.

Debido a que los niños se encuentran colonizados, sobre todo en el tracto respiratorio, la presión antibiótica por el uso de las quinolonas generaría la aparición de cepas resistentes. También se ha generado resistencia intratratamiento con fracasos terapéuticos.

La resistencia es variable de acuerdo con el foco, pero no es por el momento un motivo de excesiva preocupación en la población pediátrica, donde su uso no está tan extendido.

En su mayoría, las series de pacientes pediátricos analizadas hacían referencia al tratamiento con fluoroquinolonas de procesos infecciosos durante períodos relativamente cortos. ¿Existen datos sobre la seguridad musculoesquelética de las quinolonas en el tratamiento de osteomielitis crónicas u otros procesos en los que se requiera prolongar la antibioticoterapia durante meses?

Su principal uso se ha dado en pacientes con EFQP; en neonatos, para el tratamiento por sepsis, infección urinaria, neutropenia febril y otitis crónica supurada, así como en casos de diarrea por *Salmonella* sp. o *Shigella* sp. Ocasionalmente, se han informado artralgias no graves y transitorias. Hay que recordar que muchos de ellos eran pacientes con EFQP, una afección que suele provocar alteraciones osteoarticulares en un alto porcentaje de los casos, lo que dificulta definir si la presencia de tales alteraciones está o no relacionada con las quinolonas. Han sido publicadas muchas series de casos, entre ellas la de Shaad y col.,^{1,2,11-27} que condujo un estudio de evaluación clínica, radiológica y con resonancia magnética nuclear (RMN) en 13 prepúberes seguidos por seis meses después de concluir un tratamiento con fluoroquinolonas, sin hallar pruebas de efectos adversos. Este autor informa asimismo el estudio de la necropsia de dos

jóvenes con EFQP que recibieron tratamiento con fluoroquinolonas por 9 y 10 meses, sin pruebas de alteración histológica osteoarticular *post mortem*. Black y col., citados por Burckhardt y col.²⁸ informan artralgias en cinco de 200 pacientes tratados con ciprofloxacina, cuatro de ellos con EFQP. Burckhardt y col.²⁸ llevaron a cabo una revisión retrospectiva en la que compararon la probabilidad de artropatía en animales contra la observada en 7045 pacientes pediátricos en 31 estudios, según hubieran recibido norfloxacin, ciprofloxacina, ofloxacina o ácido nalidíxico. Concluyeron que con observación clínica (sobre el total de los niños), en algunos con RMN (152 pacientes) o con ecografía (55 sujetos) e histopatología (dos casos), la incidencia de condrotoxicidad es menor de 1 en 2348 pacientes (0.04%), la cual es mayor con pefloxacina. Sin embargo, en ese estudio no se explican los criterios de selección de los 31 artículos incluidos ni se analiza la existencia de heterogeneidad entre sus resultados. Forsythe y col.²⁹ realizaron una revisión sistemática entre los trabajos publicados desde 1980 hasta 2007, que incluyó los trabajos de Burkhardt y col.²⁸ y Chalumeau y col.²¹ y destaca la falta de asignación aleatoria, lo que podría haber generado un sesgo por sobredimensionamiento de las alteraciones musculoesqueléticas, ya que los niños que las recibían podrían haber sido controlados más exhaustivamente. También incluye al estudio de Yee y col.,²⁰ que fue retrospectivo y con pocos niños menores de 10 años, y que dada la alta sensibilidad del método empleado para detectar alteraciones en tendones y articulaciones podría haber informado un porcentaje más elevado que el real. También incluye el estudio de Drossos y col.,²² en el que la limitante parece ser que la evaluación clínica fue en neonatos, en los que es dificultoso detectar el compromiso articular y que ese tipo de evaluación podría presentar una alta variabilidad según los distintos observadores.

Finalmente, Forsythe y col.²⁹ concluyen que no se encontró una asociación significativa entre el daño musculoesquelético y la administración de quinolonas. Kubin y col.,³⁰ que realizaron una revisión narrativa que incluyó varias series de casos y pacientes pediátricos y adultos, arriban a la misma conclusión.

En síntesis, la mayoría de los autores concluyen que no hay una clara asociación entre alteraciones musculoesqueléticas y la administración de fluoroquinolonas, tal como lo muestra nuestra revisión sistemática.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siic.com

La autora no manifiesta conflictos de interés.

Bibliografía

1. Shaad U. Role of the new quinolones in pediatric practice. *Pediatr Infect Dis J* 11:1043-6, 1992.
2. Shaad U, Salam M, Aujard Y et al. Use of fluoroquinolones in pediatrics: Consensus report of an International Society of Chemotherapy commission. *Pediatr Infect Dis J* 14:1-9, 1995.
3. Adam D. Use of quinolones in pediatric patients. *Rev Inf Dis* 11:1113-6, 1988.
4. Stahlmann R. Safety profile of the quinolones. *J Antimicrob Chemother* 26:31-44, 1990.

5. Shaad U, Sander E, Wedgwood J, et al. Morphologic studies for skeletal toxicity after prolonged ciprofloxacin therapy in two juvenile cystic fibrosis patients. *Pediatr Infect Dis J* 11:1047-9, 1992.
6. Lumbiganon P, Pengasa K, Sookprane T. Ciprofloxacin in neonates and its possible adverse effect on the teeth. *Pediatr Infect Dis J* 10:619-20, 1991.
7. Valerius M, Kosh C, Holby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet* 338:725-6, 1991.

8. Cross JT. Fluoroquinolones. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases* 12:211-28, 2001.
9. Hansen L, Eshen C, Brunn B. Neonatal Salmonella meningitis. Two cases reports. *Acta Paediatr* 85:629-35, 1996.
10. Andriole V. The quinolones: past, present and future. *Clin Inf Dis* 2:3113-9, 2005.
11. Shaad U. Will fluoroquinolones ever be recommended for common infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 26:865-7, 2007.
12. Grady R. Safety profile of quinolone antibiotics in the pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 22:1128-32, 2003.
13. Leibovitz E. The use of fluoroquinolones in children. *Current Opinion Paediatr* 18:64-70, 2006.
14. American Academy of Pediatrics. The use of systemic fluoroquinolones. *Pediatrics* 3:1287-92, 2006.
15. Rosenthal R. *Meta-analytic procedures for social research*. Newbury: Sage, 1991.
16. Richard D, Nousia-Arvanitakis S, Sollich V, Hampel B et al. Oral ciprofloxacin vs intravenous ceftazidime plus tobramycin in pediatric cystic fibrosis: Comparison of antipseudomonal efficacy and assessment of safety with ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Pediatr Infect Dis J* 16:572-8, 1997.
17. Leibovitz E, Janco J, Piglansky L, Press J, et al. Oral ciprofloxacin vs intramuscular ceftriaxone as empiric treatment of acute invasive diarrhea in children. *Pediatr Infect Dis J* 19:1060-7, 2004.
18. Salam MA, Dhar U, Khan WA, Bennis ML. Randomised comparison of ciprofloxacin suspension and pivmecillinam for childhood shigellosis. *Lancet* 352:522-7, 1998.
19. Bethell DB, Hien TT, Phi LT, Day NP, et al. Effects on growth of single short courses of fluoroquinolones. *Arch Dis Child* 74:44-6, 1996.
20. Yee CL, Duffy C, Gerbino PG, Stryker S, et al. Tendon or joint disorders in children after treatment with fluoroquinolones or azithromycin *Pediatr Infect Dis J* 21:525-9, 2002.
21. Chalumeau M, Tonnelier S, D'Athis P, Tréluyer JM, et al. Fluoroquinolone safety in pediatric patients: a prospective, multicenter, comparative cohort study in France. *Pediatrics* 111:714-9, 2003.
22. Drossou-Agakdou V, Roilides E, Papakyriakidou-Koliouka P, Agakidis C, et al. Use of ciprofloxacin in neonatal sepsis: lack of adverse effects up to one year. *Pediatr Infect Dis J* 23:346-50, 2004.
23. Uddin Ahmed N, Khan N, Saha S, Chowdhury A, et al. Ciprofloxacin treatment in preterm neonates in Bangladesh: lack of effects on growth and development. *Pediatr Infect Dis J* 25:1137-41, 2006.
24. Nuutinen M, Turtinen J, Uhari M. Growth and joint symptoms in children treated with nalidixic acid. *Pediatr Infect Dis J* 13:798-800, 1994.
25. Dutta S, Chowdhary G, Kumar P, Mukhopadhyay K, et al. Ciprofloxacin administration to very low birth weight babies has no effect on linear growth in infancy. *J Trop Paediatr* 52:103-6, 2006.
26. Warren RW. Rheumatologic aspects of pediatric cystic fibrosis patients treated with fluoroquinolones. *Pediatr Infect Dis J* 16:118-22, 1997.
27. Shaad U. Clinical radiologic and magnetic resonance monitoring for skeletal toxicity in pediatric patients with cystic fibrosis receiving a 3 months of cipro. *Pediatr Infect Dis J* 10:723-9, 1991.
28. Burkhard JE, Walterspiel JN, Shaad UB. Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin Infect Dis* 25:1196-1204, 1997.
29. Forsythe C, Ernst M. Do fluoroquinolones commonly cause arthropathy in children. *9:459-62*, 2007.
30. Kubin R. Safety and efficacy of ciprofloxacin in paediatric patients-review: *Infection* 21:413-21, 1993.

Información relevante**Efectos musculoesqueléticos de las fluoroquinolonas en los niños****Respecto a la entrevistada**

María Teresa Rosanova. Médica, Doctora en Medicina, Universidad de Buenos Aires. Jefa Clínica, Servicio de Control Epidemiológico e Infectología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Miembro de la Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Infectología Pediátrica (SADIP). Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP).

**Respecto al entrevistador**

Norberto Gómez Rodríguez. Médico, Universidad de Santiago de Compostela (1986). Especialista en reumatología, Hospital Juan Canalejo, La Coruña; Médico Adjunto, Servicio de Reumatología, Hospital POVISA, Madrid, España. Desde 1997 colabora como asesor de la Asociación Viguesa de Espondilíticos de Pontevedra.

**Respecto al artículo**

En la población pediátrica, las quinolonas se indican cuando existe documentación bacteriológica y susceptibilidad comprobada, sin otras alternativas terapéuticas adecuadas. Su utilización en pediatría está restringida debido al hallazgo de artropatías secundarias a la alteración del cartílago de crecimiento en estudios realizados con animales inmaduros.

La entrevistada pregunta

En algunos servicios asistenciales se indica empíricamente el uso de fluoroquinolonas en las infecciones respiratorias.

¿Cuál de las siguientes características se encuentra en las tendinopatías inducidas por fluoroquinolonas?

- A** Se prolongan entre dos semanas y dos meses.
- B** Tienen mayor frecuencia en la población adulta.
- C** Tienen menor frecuencia en la edad pediátrica.
- D** Se potencian con el uso concomitante de corticoides.
- E** Todas las anteriores.

Corrobore su respuesta: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/120043

Palabras clave

quinolonas, artropatía, tendinopatía, toxicidad por fluoroquinolonas, antibióticos bactericidas, estructuras musculoesqueléticas, tendinosis, pacientes pediátricos

Key words

quinolones, arthropathy, tendinopathy, fluoroquinolone toxicity, bactericidal antibiotics, musculoskeletal structures, tendinosis, pediatric patients

Cómo citar How to cite

Rosanova MT. Efectos musculoesqueléticos de las fluoroquinolonas en los niños. *Salud i Ciencia* 21(8):858-62, Abr 2016.

Rosanova MT. *Musculoskeletal effects of fluoroquinolones in children. Salud i Ciencia* 21(8):858-62, Abr 2016.

Orientación

Diagnóstico, Epidemiología

Conexiones temáticas

Atención Primaria, Educación Médica, Farmacología, Infectología, Medicina Farmacéutica, Pediatría