

## Efectos adversos musculoesqueléticos por el uso de fluoroquinolonas en niños: un metaanálisis

### *Assessing fluorquinolones as risk factor for musculoskeletal disorders in children: a systematic review and meta-analysis*

Dra. María Teresa Rosanova<sup>a</sup>, Dr. Roberto Lede<sup>a</sup>, Dr. Haroldo Capurro<sup>a</sup>,  
Dr. Virgilio Petrungaro<sup>a</sup> y Dr. Pablo Copertari<sup>a</sup>

#### RESUMEN

**Introducción.** Las quinolonas constituyen un grupo de antibióticos bactericidas derivados del ácido nalidíxico. En pediatría, la más usada es la ciprofloxacina. Al momento, son la única opción por vía oral para tratar las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*. Está documentado que, en individuos inmaduros de ciertas especies de animales, la exposición a estos compuestos genera el desarrollo de 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. Dada la controversia relacionada se realizó esta revisión sistemática de las evidencias como medio de evaluación de estos fármacos para su uso en la edad pediátrica.

**Métodos.** La búsqueda se realizó en la base *Medline*, en la *Cochrane Library* y por búsqueda en texto libre mediante los motores Google y Yahoo. Se incluyeron trabajos aleatorizados, cohortes y caso-control cuya variable principal fuera la presencia de artropatía-tendinopatía. Los trabajos se clasificaron según niveles de evidencia. Los datos fueron volcados de acuerdo a un protocolo prediseñado.

**Resultados.** La búsqueda incluyó 277 artículos, de los cuales sólo 8 pudieron ser incluidos, que correspondían a 23 166 pacientes. Sólo 1 trabajo demostró asociación entre alteración musculoesquelética y fluoroquinolonas. El cociente de probabilidades (*odds ratio*) total fue 1,02 (IC 0,76-1,38).

**Conclusión.** Este metaanálisis no pudo probar la relación entre el uso de fluoroquinolonas y alteraciones musculoesqueléticas en pediatría.

**Palabras clave:** quinolonas, artropatía, tendinopatía, metaanálisis.

#### SUMMARY

**Background.** Joint cartilage toxicity secondary to fluoroquinolone use has been observed in young animals. These early observations led to the contraindication of fluoroquinolones in children under 18 years. Nevertheless, quinolones may be the only option for oral treatment of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*.

**Objective.** To evaluate by systematic review and meta-analysis the relation between fluoroquinolones and musculoskeletal disorders in children.

**Methods.** Data sources were Medline, Cochrane data base, and free-text search through Google and Yahoo. MESH terms were: quinolones and arthropathy-tendinopathy and children. Randomized clinical trials, cohorts and case-control

studies with a primary outcome of arthropathy and/or tendinopathy were included. Each study was scored and classified for methodological key issues according to level of evidence. Data were extracted using a predetermined protocol.

**Results.** The search identified 277 studies of whom 8 were eligible for inclusion that included 23 166 patients. All except one failed to find a significant link between fluoroquinolones use and musculoskeletal disorders. The pooled odds ratio was 1.02 (CI 0.76-1.38).

**Conclusion.** Our meta-analysis does not support musculoskeletal disorders as a result of fluoroquinolones use in children under 18 years. Thus, in selected, appropriate, and mandatory cases fluoroquinolones should not be contraindicated in children.

**Key words:** fluoroquinolones, arthropathy, tendinopathy, meta-analysis.

#### INTRODUCCIÓN

Las fluoroquinolonas son antibióticos de amplio espectro que derivan del ácido nalidíxico, un compuesto que comenzó a utilizarse en 1962 para tratar infecciones urinarias en niños.<sup>1</sup> Posteriormente, se desarrollaron las nuevas quinolonas, únicos agentes activos por vía oral para el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*<sup>1-3</sup> y una alternativa en las producidas por gérmenes gramnegativos multirresistentes.<sup>1-5</sup> El uso de quinolonas en niños ha sido limitado por su potencial efecto de inducir artropatía secundaria a las alteraciones del cartílago,<sup>1-5</sup> observación realizada en animales jóvenes que mostraban afectación de las grandes articulaciones. Esa toxicidad animal fue extrapolada al ser humano, por lo que se contraindicó su uso en niños. En los últimos años, esto se replanteó y, en “estados de necesidad”, cuando constituyen la única opción terapéutica, se admite su administración en la edad pediátrica.<sup>1-11</sup> Existen

a. Ministerio de  
Salud de la Nación.  
Comisión Nacional  
Salud Investiga.  
Área de Evaluación  
de Tecnologías.

Correspondencia:  
Dra María T. Rosanova:  
margris2@yahoo.  
com.ar

Conflicto de intereses:  
Ninguno que declarar.

Recibido: 28-5-10  
Aceptado: 8-9-10

publicaciones sobre tratamientos con quinolonas en exacerbaciones de la enfermedad fibroquística pancreática, infecciones urinarias, otitis crónica supurada, salmonelosis extraintestinal, neutropenia y fiebre, entre otros.<sup>1-7</sup> La posibilidad de generar episodios adversos osteoarticulares en niños es polémica. Las dos principales preocupaciones que limitan su uso son la posibilidad de desarrollar artropatía y daño del cartílago de crecimiento y el advenimiento de gérmenes resistentes ante la falta de un criterio racional para emplearlas.<sup>1-7</sup> ¿Pero son tales preocupaciones suficientes para no utilizar las fluoroquinolonas en cuadros donde el riesgo de infección grave supera el potencial riesgo de episodios adversos osteoarticulares?<sup>10-13</sup>

La única indicación de las fluoroquinolonas en menores de 18 años aprobada por el organismo federal de contralor en los EE.UU. (*Food and Drug Administration*) es la infección urinaria complicada y la inhalación de *Bacillus anthracis*.<sup>14</sup> Dada la controversia relacionada con sus potenciales efectos tóxicos, se decidió realizar esta revisión sistemática y metaanálisis.

## OBJETIVOS

1. Evaluar el riesgo de efectos adversos musculoesqueléticos y sobre estructuras articulares y tendinosas, a las que denominaremos episodios adversos osteotendinosos comunicados por el uso de fluoroquinolonas indicadas para el tratamiento de infecciones en edad pediátrica.
2. Evaluar el riesgo asociado al desarrollo de alteraciones del crecimiento en esa población.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Criterios de inclusión

1. Se incluyeron estudios publicados que incorporaron pacientes  $\leq 18$  años de edad que recibieron tratamiento con fluoroquinolonas por vía sistémica por cursar alguna infección o en forma empírica.
2. Estudios que informen los efectos adversos observados.
3. Estudios que comparen a las fluoroquinolonas de cualquier tipo contra cualquier otra prescripción terapéutica.
4. Ensayos clínicos aleatorizados o estudios de cohortes, prospectivos o retrospectivos, o estudios caso-control.

### Criterios de exclusión

1. Pérdida no explicada de más del 20% de los participantes en alguno de los grupos por falta de seguimiento.

2. Estudios descriptivos de cualquier tipo o artículos de revisión u opinión.

## Medidas de resultado

### Principales

1. Presencia de artropatía o alteraciones osteotendinosas (episodios adversos osteoarticulares) diagnosticadas por resonancia magnética nuclear, por histología, por ecografía o clínicamente, luego de iniciado el tratamiento con fluoroquinolonas.
2. Presencia de alteración de la curva de crecimiento luego de iniciado el tratamiento con fluoroquinolonas.

## Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se realizó en la base *Medline*, en la *Cochrane Library* y por búsqueda en texto libre mediante los motores Google y Yahoo. También se revisaron las citas bibliográficas presentes en los artículos seleccionados sin límites de inicio y hasta julio de 2009.

La búsqueda se realizó, en primera instancia, en forma independiente para cada uno de los términos MESH vinculados ([www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)), luego con ellos combinados y, posteriormente, filtrados según diseño del estudio (ensayo clínico aleatorizado, metaanálisis, estudio de cohorte o estudio de casos-controles).

Se utilizaron las palabras clave: quinolon, nalidixic acid, fluoroquin, norfloxac, pefloxac, ciprofloxac. Se establecieron los siguientes límites: edad  $\leq 18$  años, *abstract* y *humans*.

## MÉTODO DE LA REVISIÓN

En primera instancia, los revisores (MTR, HC, VP, PC) analizaron los resúmenes de los artículos recuperados. Si cumplían los criterios de elegibilidad se solicitaban los artículos en texto completo, los cuales fueron analizados en detalle para determinar si eran o no elegibles. Los revisores realizaron su evaluación por separado y calificaron su aceptación, así como la extracción de los datos, con independencia de la opinión de los restantes pares. Las discrepancias fueron resueltas por consenso y con la opinión del coordinador (RL).

## Procedimiento de análisis cualitativo

De los artículos seleccionados e incluidos se consignaron los datos que permitían una apreciación suficiente de sus características. Para calificar la calidad de las evidencias se utilizaron los criterios propuestos por el Centro para la Medicina Basada en la Evidencia (*Centre for Evidence Based*

Medicine), de la Universidad de Oxford, Reino Unido (<http://www.cebm.net>). (Tabla 1).

### Procedimiento de análisis cuantitativo

Como se incluyeron estudios con diversos diseños de investigación, como indicador del efecto se utilizó el cociente de probabilidades (*odds ratio*) (método de Der Simonian-Laird) con sus intervalos de confianza del 95%. Se admitió la existencia de heterogeneidad si el indicador  $I^2$  era mayor al 40%. El sesgo de publicación se estimó mediante el índice de tolerancia de Rosenthal.<sup>15</sup> Los cálculos se efectuaron con el programa informático diseñado por Joaquín Primo, del Hospital de Sagunto, España, 1996 ([primo\\_joa@gva.es](mailto:primo_joa@gva.es)).

TABLA 1. Niveles de evidencia para terapéutica

| Nivel 1 |                                                                                                |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1a      | Revisión sistemática de Investigación Clínica Controlada Aleatorizada (ICCA) con homogeneidad. |
| 1b      | Una ICCA apropiada y con estrecho intervalo de confianza.                                      |
| 1c      | Todos o ninguno ("antes todos morían y ahora no").                                             |
| Nivel 2 |                                                                                                |
| 2a      | Revisión sistemática de cohortes con homogeneidad.                                             |
| 2b      | Una cohorte apropiada o una ICCA con problemas metodológicos.                                  |
| 2c      | Estudios sobre "Resultados"; estudios ecológicos.                                              |
| Nivel 3 |                                                                                                |
| 3a      | Revisión sistemática de estudios caso-control con homogeneidad.                                |
| 3b      | Un estudio caso-control apropiado.                                                             |
| Nivel 4 |                                                                                                |
| 4       | Serie de casos o estudios analíticos con problemas metodológicos.                              |
| Nivel 5 |                                                                                                |
| 5       | Opinión de expertos sin evaluación crítica; datos basados en la fisiología.                    |

#### Nota aclaratorias:

- **Merece una explicación adicional el Nivel 1 c.** Se refiere a prácticas en las cuales se dispone de una terapéutica dada para una patología en la cual el desenlace es casi siempre fatal y que desde que se aplica la determinada intervención, los pacientes tienen un curso clínico favorable. Tal situación hace que sea imposible pensar en un ensayo clínico formal para verificar la eficacia del cuidado aludido, por lo que si no se aceptara esta categoría como prueba suficiente, se estaría negando a los pacientes una ayuda de alto valor.
- **La palabra "apropiada"** hace referencia a un estudio que cumple satisfactoriamente con las pautas metodológicas habitualmente requeridas para ese diseño.
- **La palabra "homogeneidad"** hace referencia a la uniformidad relativa de los resultados entre los estudios incluidos en la revisión.

## RESULTADOS

La búsqueda arrojó 277 citas de las que se seleccionaron 8 que reunían 23 166 pacientes, que formaron parte de esta revisión sistemática. Las exclusiones fueron determinadas por tratarse de estudios desarrollados en población adulta, o en niños y adultos sin discriminar los hallazgos o por no ser comparativos entre fluoroquinolonas y otros antibióticos, o ser series de casos o revisiones no sistemáticas.

### MEDIDA PRINCIPAL DE RESULTADO: DESARROLLO DE ARTROPATÍA

#### Estudios de nivel 1 de evidencia

Richard et al.,<sup>16</sup> en un estudio aleatorizado a doble ciego, compararon la eficacia y seguridad de fluoroquinolonas por vía oral frente a ceftazidima más tobramicina intravenosas, en 108 pacientes de 5-17 años de edad con enfermedad fibroquística pancreática y aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en esputo.

La valoración de la presencia de artropatía se hizo clínicamente en todos los pacientes al comienzo, entre el 5° y 7° días, al día 14 y a los 20 o 30 días de finalizado el tratamiento. Por ecografía de rodillas y caderas al comienzo y al 5° y 7° día y al 14 se evaluó en 96 niños (48 de cada grupo) y por RMN basal y final sólo en 29 pacientes. No se evidenciaron diferencias significativas en la aparición de episodios adversos osteoarticulares entre ambos grupos: 4 pacientes (7%) grupo ciprofloxacina y 6 (11%) en el control no expuesto.

Leivobitz et al.,<sup>17</sup> en un estudio aleatorizado a doble ciego, evaluaron niños de 6 meses a 11 años de edad con diarrea aguda de <7 días de evolución. Un grupo recibió ciprofloxacina oral 20 mg/k/día más placebo IM (95 pacientes) y el otro, ceftriaxone IM más placebo oral (106 pacientes) por 3 días. Se realizó examen clínico de articulaciones largas y no se evidenciaron episodios adversos osteoarticulares.

Salam et al.,<sup>18</sup> en un estudio aleatorizado a doble ciego, estudiaron a 143 niños con disentería por *Shigella* tratados con ciprofloxacina o pivampicilina. Evaluaron la presencia de artropatía por examen clínico en todos. Trece pacientes en el grupo fluoroquinolonas y 16 en el grupo no expuesto, presentaron dolor articular.

Entre los tres estudios de nivel 1 de evidencia hubo homogeneidad, pero no diferencias significativas entre el grupo experimental y comparador (Tabla 2).

**Estudios de nivel 2 de evidencia**

Bethel et al.,<sup>19</sup> en un estudio de cohorte prospectivo, evaluaron cursos cortos de fluoroquinolonas en 326 pacientes tratados por fiebre tifoidea, de los cuales 173 recibieron ciprofloxacina y 153 ofloxacina. Los compararon con 223 controles no expuestos que no habían recibido fluoroquinolonas y no padecían fiebre tifoidea. No evidenciaron toxicidad articular en ninguno de los grupos.

Yee et al.,<sup>20</sup> en un estudio de cohorte retrospectivo, evaluaron la aparición de alteraciones clínicas en tendones y articulaciones en 6223 niños tratados con fluoroquinolonas y los compararon con 15 265 niños que recibieron azitromicina. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos y la incidencia de episodios adversos osteoarticulares fue: 0,80% (50/6223) en el grupo fluoroquinolonas y 0,77% (118/15 265) grupo azitromicina.

Chalumeau et al.,<sup>21</sup> en un estudio de cohorte prospectivo, evaluaron clínicamente a 276 pacientes expuestos a fluoroquinolonas y los compararon con 249 controles no expuestos. La tasa de incidencia para episodios adversos osteoarticulares

fue mayor en el grupo expuesto: 3,8% (11/276) contra 0,4% (1/249) en el no expuesto.

Drosseau et al.,<sup>22</sup> en un estudio de cohorte prospectivo, evaluaron 116 neonatos tratados con ciprofloxacina y los compararon con 100 neonatos tratados con otros antibióticos. No detectaron artropatía clínica en ninguno de los grupos hasta el alta ni en 77 pacientes del grupo expuesto y 83 del grupo control no expuesto, que pudieron seguir durante 1 año.

Uddin et al.,<sup>23</sup> en un estudio de cohorte prospectivo, evaluaron a 492 neonatos pretérmino con sepsis (92 de ellos tratados con fluoroquinolonas). Dada la alta mortalidad sólo pudieron ser valorados 48 pacientes del grupo expuesto y 66 del no expuesto. Mediante evaluación clínica no detectaron alteraciones articulares hasta los 2 años de seguimiento.

Tampoco se detectó heterogeneidad entre los resultados de estos estudios. Sólo el estudio de Chalumeau et al.,<sup>21</sup> mostró que la incidencia de efectos adversos musculoesqueléticos era significativamente mayor al del grupo comparador, sobre todo en los tratados con pefloxacina.

TABLA 2. Análisis cuantitativo de acuerdo a niveles de evidencia

| Estudio de nivel 1 de evidencia |                                     |                                     |                                     |                                     |            |           |
|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------|-----------|
| Autor                           | Experimental                        |                                     | Control                             |                                     | Odds ratio | IC 95%    |
|                                 | Episodios adversos osteoarticulares | Episodios adversos osteoarticulares | Episodios adversos osteoarticulares | Episodios adversos osteoarticulares |            |           |
|                                 | Sí                                  | No                                  | Sí                                  | No                                  |            |           |
| Richard, 1993                   | 4                                   | 51                                  | 6                                   | 47                                  | 0,61       | 0,16-2,31 |
| Leivobitz, 2004                 | 0                                   | 95                                  | 0                                   | 106                                 | 1,12       | 0-∞       |
| Salam, 1996                     | 13                                  | 58                                  | 16                                  | 56                                  | 0,78       | 0,35-1,78 |

Odds ratio; IC 95% (Der Simonian-Laird): 0,73; IC 95% 0,37-1,47.

Indicador de heterogeneidad:  $I^2$  19%.

Índice de tolerancia de Rosenthal: -2.

**Estudio de nivel 2 de evidencia**

| Autor           | Experimental                        |                                     | Control                             |                                     | Odds ratio | IC 95%    |
|-----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------|-----------|
|                 | Episodios adversos osteoarticulares | Episodios adversos osteoarticulares | Episodios adversos osteoarticulares | Episodios adversos osteoarticulares |            |           |
|                 | Sí                                  | No                                  | Sí                                  | No                                  |            |           |
| Bethel, 1996    | 0                                   | 326                                 | 0                                   | 223                                 | 0,68       | 0-∞       |
| Yee, 2002       | 50                                  | 6173                                | 118                                 | 15 147                              | 1,04       | 0,75-1,45 |
| Chalumeau, 2003 | 10                                  | 254                                 | 1                                   | 248                                 | 9,43       | 1,20-74,2 |
| Drossou, 2004   | 0                                   | 77                                  | 0                                   | 83                                  | 1,08       | 0-∞       |
| Uddin, 2006     | 0                                   | 48                                  | 0                                   | 66                                  | 1,38       | 0-∞       |

Odds ratio; IC 95% (Der Simonian-Laird): 1,58; IC 95% 0,59-4,33.

Indicador de heterogeneidad:  $I^2$  12%.

Índice de tolerancia de Rosenthal: -3.

La tasa de incidencia conjunta de episodios adversos osteoarticulares en el nivel 2 de evidencia alcanzó al 0,86% entre los expuestos y al 0,70% entre los no expuestos.

Al integrar en el análisis cuantitativo los dos mayores niveles de evidencias, no se detectó heterogeneidad.

La tasa de incidencia conjunta de episodios adversos osteoarticulares entre los expuestos alcanzó al 1,08% y, entre los no expuestos, al 0,88%. El intervalo de confianza del indicador del efecto (OR) fue amplio, sin diferencias marcadas en la magnitud del riesgo de episodios adversos osteoarticulares entre el grupo que recibió fluoroquinolonas y el grupo no expuesto.

El índice de tolerancia de Rosenthal estimó que se requeriría la inclusión de al menos tres estudios con resultados nulos para que el punto estimado del riesgo fuera igual a la unidad. La magnitud de la diferencia absoluta de riesgo fue de sólo 0,2 mayor en el grupo expuesto, con un intervalo de confianza que incluyó a la nulidad. (Tabla 2).

## Alteraciones de curvas de crecimiento

### Estudios de nivel 1 de evidencia

No hubo estudios que consideraran este punto final.

### Estudios de nivel 2 de evidencia

Dutta et al.,<sup>25</sup> en un estudio de cohortes retrospectivo, estimaron el riesgo de alteraciones en la curva de crecimiento hasta los 12 meses de edad corregida en neonatos de muy bajo peso. Se incor-

poraron 61 casos y 144 controles no expuestos. No observaron alteraciones de la curva de crecimiento en ninguno de los grupos.

Drossou et al.,<sup>22</sup> en un estudio de cohortes prospectivo y al cabo de 1 año de seguimiento, no detectaron diferencias en la proporción de niños cuyo peso corporal se ubicara por debajo del percentilo 10. El grupo que recibió fluoroquinolonas tuvo una pérdida mayor de niños en el seguimiento que el grupo control (34% contra 17%).

Para Berthel et al.,<sup>19</sup> en un estudio de cohortes prospectivo, no hubo diferencias en las mediciones de los 3 grupos (173 pacientes tratados con ciprofloxacina, 163 con ofloxacina y 223 controles no expuestos) al cabo de los 2 años de seguimiento.

En el trabajo de Uddin et al.,<sup>23</sup> un estudio de cohortes prospectivo, dada la alta mortalidad sólo se evaluó el crecimiento hasta los 2 años en 48 pacientes del grupo expuesto y 66 del control no expuesto. No hubo diferencias en el crecimiento de ambos grupos.

Al integrar en el análisis cuantitativo los dos mayores niveles de evidencias, no se detectó heterogeneidad entre los resultados de los estudios. El intervalo de confianza del indicador del efecto (OR) fue amplio, sin diferencias marcadas en la magnitud del riesgo de episodios adversos osteoarticulares entre el grupo que recibió fluoroquinolonas y el grupo control. La tasa de incidencia conjunta de episodios adversos osteoarticulares entre los expuestos alcanzó al 1,08% y, entre los no expuestos, al 0,88%. El índice de tolerancia de Rosenthal estima que se requeriría la inclusión de al menos tres estudios con resultados nulos para

TABLA 3. Resultados con los niveles 1 y 2 de evidencia combinados

| Autor           | Experimental                        |                                     | Control                             |                                     | Odds ratio | IC 95%    |
|-----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------|-----------|
|                 | Episodios adversos osteoarticulares | Episodios adversos osteoarticulares | Episodios adversos osteoarticulares | Episodios adversos osteoarticulares |            |           |
|                 | Sí                                  | No                                  | Sí                                  | No                                  |            |           |
| Richard, 1993   | 4                                   | 51                                  | 6                                   | 47                                  | 1,02       | 0,76-1,38 |
| Salam, 1996     | 13                                  | 58                                  | 16                                  | 56                                  |            |           |
| Bethel, 1996    | 0                                   | 326                                 | 0                                   | 223                                 |            |           |
| Yee, 2002       | 50                                  | 6173                                | 118                                 | 15 147                              |            |           |
| Chalumeau, 2003 | 10                                  | 254                                 | 1                                   | 248                                 |            |           |
| Leivobitz, 2004 | 0                                   | 95                                  | 0                                   | 106                                 |            |           |
| Drossou, 2004   | 0                                   | 77                                  | 0                                   | 83                                  |            |           |
| Uddin, 2006     | 0                                   | 48                                  | 0                                   | 66                                  |            |           |

Odds ratio; IC 95% (Der Simonian-Laird).

Indicador de heterogeneidad:  $I^2$  23%.

Índice de tolerancia de Rosenthal: -3.

que el punto estimado del riesgo fuera igual a la unidad. La magnitud de la diferencia absoluta de riesgo es de sólo 0,2 mayor en el grupo expuesto, con un intervalo de confianza que incluye a la nulidad. (Tablas 2 y 3 y Figura 1).

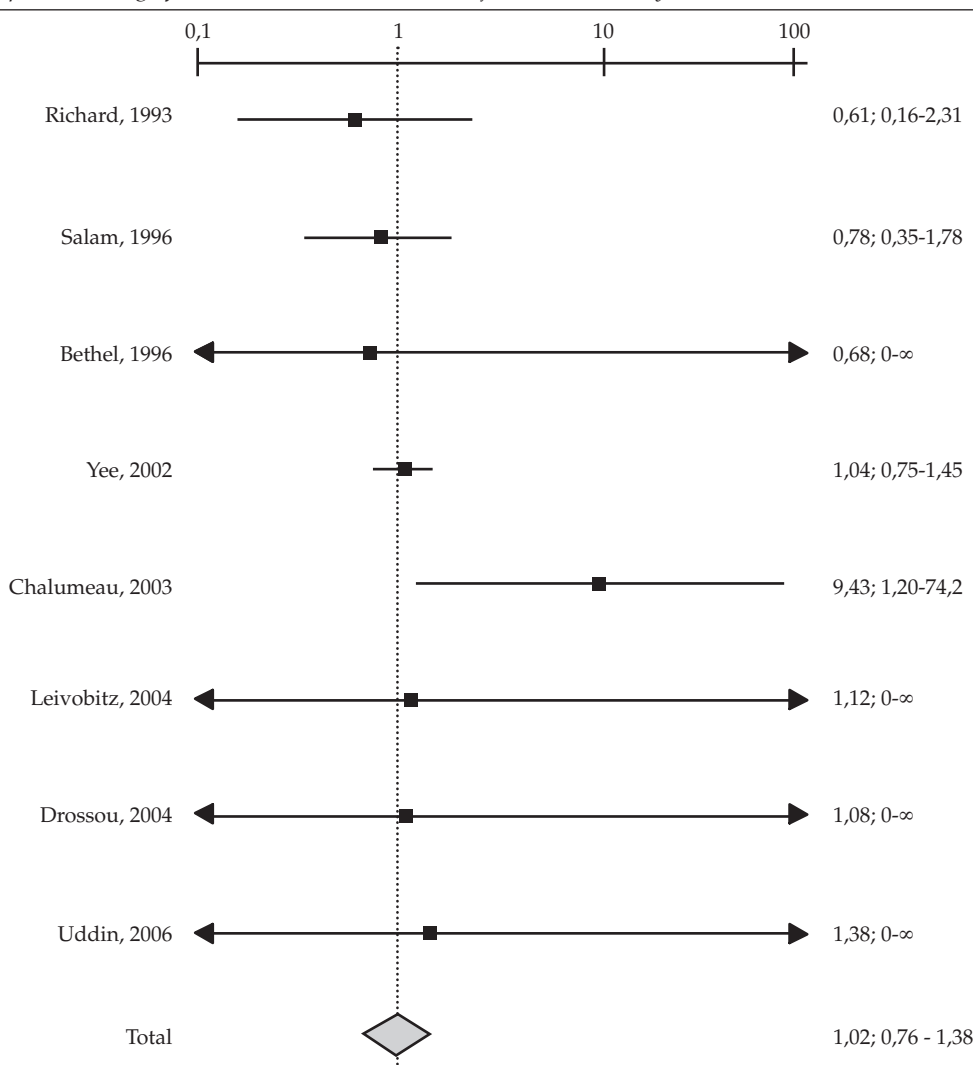
## DISCUSIÓN

Dada la toxicidad articular de las fluoroquinolonas en animales inmaduros, se extrapoló este efecto adverso potencial a los niños y hasta los 18 años, por lo que se desaconsejó su uso. Sin embargo, la posibilidad de episodios adversos osteoarticulares permanece poco clara y esta revisión no pudo documentarla fehacientemente.

La variable predeterminada de presencia de artropatía se ha evaluado en estudios mayoritariamente retrospectivos, con series de casos, para el tratamiento de diferentes patologías y en distin-

tos huéspedes. El ácido nalidíxico fue la primera quinolona utilizada en pacientes pediátricos con infección urinaria complicada. Bailey et al, citados en el artículo de Nuutinen,<sup>24</sup> fueron los primeros, en 1972, en comunicar artralgia reversible en una mujer adulta que tomaba ácido nalidíxico y que cesó con la discontinuación del tratamiento. En algunos casos esporádicos se comunicó la presencia de alteraciones en las articulaciones en forma transitoria, pero en casi tres décadas de uso no se han informado efectos musculoesqueléticos graves secundarios al ácido nalidíxico, que es la quinolona que demostró mayor toxicidad articular en modelos animales. En la década de 1980 se comienzan a utilizar las fluoroquinolonas en niños, en particular, la ciprofloxacina. Ocasionalmente, se han comunicado artralgias no graves y transitorias, en muchos casos en pacientes con

FIGURA 1. Representación gráfica de los resultados de los trabajos de evidencia 1 y 2



enfermedad fibroquística pancreática, patología que suele provocar alteraciones osteoarticulares, lo que dificulta definir si la presencia de tales alteraciones está relacionada con las quinolonas. Shaad et al.,<sup>1,2,11-27</sup> realizaron un estudio de evaluación clínica, radiológica y con RMN en 13 prepúberes, seguidos por 6 meses, después de concluir un tratamiento con fluoroquinolonas y no hallaron evidencias de efectos adversos osteoarticulares. Este autor comunica asimismo el estudio necrópico de 2 jóvenes con enfermedad fibroquística pancreática, que recibieron tratamiento con fluoroquinolonas por 9 y 10 meses, sin evidencia de alteración histológica osteoarticular post-mortem. Black et al., citados por Burckhardt et al.,<sup>28</sup> comunican artralgiás en 5 de 200 pacientes tratados con ciprofloxacina, 4 de ellos con enfermedad fibroquística pancreática. Burckhardt et al.,<sup>28</sup> realizaron una revisión retrospectiva que comparó la probabilidad de artropatía en animales contra la observada en 7045 pacientes pediátricos en 31 estudios, según hubieran recibido norfloxacina, ciprofloxacina, ofloxacina o ácido nalidíxico. Concluyen que, con observación clínica (el total de los niños), en algunos con RMN (152 pacientes) o con ecografía (55 pacientes) e histopatología (2 pacientes), la incidencia de condrotoxicidad sería <1 en 2348 pacientes (0,04%), siendo mayor con pefloxacina. Sin embargo, ese estudio no explica los criterios de selección de los 31 artículos incluidos ni analiza la existencia de heterogeneidad entre sus resultados. Forsythe et al.,<sup>29</sup> realizaron una revisión sistemática entre los trabajos publicados desde 1980 hasta 2007, que incluyó los trabajos de Burkhart et al.,<sup>28</sup> y Chalumeau et al.,<sup>21</sup> y destaca la falta de asignación aleatoria, lo que podría haber generado un sesgo con sobredimensionamiento de las alteraciones musculoesqueléticas, ya que los niños que las recibían podrían haber sido monitoreados más exhaustivamente. También incluye al estudio de Yee et al.,<sup>20</sup> que fue retrospectivo y con pocos niños <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 al estudio de Drossou et al.,<sup>22</sup> en el que la limitante sería que la evaluación fue clínica en neonatos, en quienes es difícil detectar el compromiso articular y la evaluación podría presentar una alta variabilidad según los observadores. Finalmente, Forsythe et al.,<sup>29</sup> concluyen que no encontraron una significativa asociación entre la lesión musculoesquelética y la administración de quinolonas. Kubin et al.,<sup>30</sup> 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 existe una clara asociación entre alteraciones musculoesqueléticas y la administración de fluoroquinolonas, tal como lo muestra la presente revisión sistemática. No hallar la referida asociación no significa que la indicación pueda ser indiscriminada, pero, cuando están indicadas, sus beneficios terapéuticos deben ser considerados por sobre esos posibles efectos adversos que la evidencia no avala.

## CONCLUSIONES

Este estudio no ha podido demostrar que el tratamiento con fluoroquinolonas en niños pueda producir artropatías por encima de lo esperado para los grupos control no expuestos. ■

## BIBLIOGRAFÍA

1. Shaad U. Role of the new quinolones in pediatric practice. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:1043-6.
2. Shaad U, Salam M, Aujard Y, Dagan R, et al. Use of fluoroquinolones in pediatrics: consensus report of an International Society of Chemotherapy commission. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:1-9.
3. Adam D. Use of quinolones in pediatric patients. *Rev Inf Dis* 1988;11:1113-6.
4. Stahlmann R. Safety profile of the quinolones. *J Antimicrob Chemother* 1990;26:31-44.
5. Shaad U, Sander E, Wedgwood J, Schaffner T. Morphologic studies for skeletal toxicity after prolonged ciprofloxacin therapy in two juvenile cystic fibrosis patients. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:1047-9.
6. Lumbiganon P, Pengasa K, Sookprane T. Ciprofloxacin in neonates and its possible adverse effect on the teeth. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:619-20.
7. Valerius M, Kosh C, Holby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet* 1991;338:725-6.
8. Cross JT. Fluoroquinolones. *Sem Pediatr Infect Dis* 2001; 12:211-28.
9. Hansen L, Eshen C, Brunn B. Neonatal Salmonella meningitis. Two cases reports. *Acta Pediatr* 1996;85:629-35.
10. Andriole V. The quinolones: past, present and future. *Clin Infect Dis* 2005;2:3113-9.
11. Shaad U. Will fluoroquinolones ever be recommended for common infections in children? *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:865-7.
12. Grady R. Safety profile of quinolone antibiotics in the pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:1128-32.
13. Leibovitz E. The use of fluoroquinolones in children. *Current Opinion Pediatr* 2006;18:64-70.
14. American Academy of Pediatrics. The use of systemic fluoroquinolones. *Pediatrics* 2006;3:1287-92.
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 ultra-

- sonography and magnetic resonance imaging. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:572-8.
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* 2004;19:1060-7.
18. Salam MA, Dhar U, Khan WA, Bennish ML. Randomised comparison of ciprofloxacin suspension and pivmecillinam for childhood shigellosis. *Lancet* 1998;352:522-7.
19. Bethell DB, Hien TT, Phi LT, Day NP, et al. Effects on growth of single short courses of fluoroquinolones. *Arch Dis Child* 1996;74:44-6.
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* 2002;21:525-9.
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* 2003;111:714-9.
22. Drossou-Agakdou V, Roilides E, Papakyria-Kidou-Koliouska P, Agakidis C, et al. Use of ciprofloxacin in neonatal sepsis: lack of adverse effects up to one year. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:346-50.
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* 2006;25:1137-41.
24. Nuutinen M, Turtinen J, Uhari M. Growth and joint symptoms in children treated with nalidixic acid. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:798-800.
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 Pediatr* 2006;52:103-6.
26. Warren RW. Rheumatologic aspects of pediatric cystic fibrosis patients treated with fluoroquinolones. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:118-22.
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* 1991;10:723-9.
28. Burkhard JE, Walterspiel JN, Shaad UB. Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin Infect Dis* 1997; 25:1196-1204.
29. Forsythe C, Ernst M. Do fluoroquinolones commonly cause arthropathy in children? 2007;9:459-62.
30. Kubin R. Safety and efficacy of ciprofloxacin in paediatric patients-review. *Infection* 1993;21:413-21.

“El que desee alcanzar una meta distante debe dar muchos pasos cortos.”

*Helmut Schmidt*