

## ¿Es segura la administración de quinolonas en la edad pediátrica?



Imma Danés y Josep M. Arnau

Fundació Institut Català de Farmacologia. Servicio de Farmacología Clínica.  
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

### Pregunta

¿De qué información disponemos actualmente sobre los efectos de las quinolonas sobre el cartílago articular en niños? ¿En qué situaciones es posible plantearse su uso en esta población?

### Respuesta

Las quinolonas han supuesto un importante avance en la terapéutica de las enfermedades infecciosas. Su mecanismo de acción, espectro antibacteriano y farmacocinética permiten tratar por vía oral infecciones para las que eran necesarios períodos prolongados de tratamiento parenteral. Uno de sus principales inconvenientes es su contraindicación durante la edad pediátrica, el embarazo y la lactancia, a raíz de la descripción de artropatía en animales expuestos a ácido nalidíxico o al resto de quinolonas, fluoradas o no. Sólo el ácido nalidíxico está aceptado a partir de los 3 meses de edad, probablemente porque en el momento de su comercialización la documentación exigida por las agencias reguladoras era distinta.

La artropatía se ha observado prácticamente en todas las especies animales estudiadas y en algunos casos con dosis y concentraciones tisulares dentro del margen terapéutico potencial del antimicrobiano. La máxima predisposición a la artropatía suele coincidir con el período de desarrollo del animal, mientras el cartílago articular todavía es inmaduro, y se caracteriza por la presencia de erosiones del cartílago articular, líquido sinovial, necrosis de condrocitos y alteración de la matriz extracelular. Se ha observado con mayor frecuencia con la administración de dosis altas, durante períodos prolongados y en articulaciones que soportan el peso corporal. Puede dejar secuelas irreversibles<sup>1,2</sup>. Aunque se ha señalado que las diferencias farmacocinéticas entre las distintas quinolonas podrían relacionarse con diferencias en el riesgo de producir artropatía, los datos disponibles hasta la fecha no son concluyentes.

El mecanismo de producción de la artropatía no se conoce con exactitud, aunque actualmente se considera que el cartílago podría actuar como compartimento farmacocinético profundo y sería necesaria la exposición del cartílago a un líquido sinovial que contenga quinolona. Como posibles mecanismos íntimos de producción de la lesión se han propuesto la inhibición de la síntesis de ADN en los condrocitos por parte de las quinolonas (son inhibidoras de la topoisomerasa-II) y/o la quelación de complejos de zinc o magnesio, que alteraría la matriz extracelular<sup>1</sup>.

La valoración del riesgo de aparición de la artropatía en la especie humana no es sencilla, ya que por razones éticas no se han realizado estudios adecuados con dicho objetivo en niños. Por tanto, se debe valorar una información escasa de estudios que, a menudo, son observacionales y tienen impor-

tantes limitaciones metodológicas. Una dificultad añadida es la existencia de cierta confusión terminológica en las publicaciones; el término más específico es el de la condropatía demostrada por histología o por una técnica de diagnóstico por la imagen de alta precisión como la resonancia magnética<sup>3</sup>.

En 1993 se publicó una revisión de los estudios disponibles sobre la utilización de ciprofloxacino en niños que incluyó a 1.500 pacientes menores de 18 años (1.113 con fibrosis quística) tratados con esta quinolona. El perfil de toxicidad fue parecido al descrito en adultos, con una incidencia de efectos adversos del 5 al 15% y predominio de los efectos digestivos, cutáneos y neurológicos. En los pacientes sin fibrosis quística, no se describieron síntomas articulares en los estudios clínicos y en las series de casos, aunque se recogió información de dos casos aislados de artralgia. En los pacientes con fibrosis quística, se observó artralgia reversible en el 3% de los casos, pero ninguno fue grave y, a menudo, desapareció durante el tratamiento; la relación de causalidad con el fármaco en estos pacientes es difícil de valorar porque la propia fibrosis quística es una causa conocida de artropatía sintomática. En ninguno de los casos en los que se practicó radiología articular o resonancia magnética se observaron alteraciones del cartílago<sup>2</sup>.

Una revisión más reciente ha incluido información de más de 7.000 niños expuestos a ciprofloxacino, ácido nalidíxico, ofloxacino o norfloxacino en diversos estudios y no se han cuantificado más artralgias que las esperadas por la propia enfermedad tratada, como la fibrosis quística (que se ha asociado a artropatía hasta en un 10% de casos) o la salmonelosis (en la que se ha descrito artritis reactiva hasta en un 7% de casos)<sup>1,4</sup>. Se citan también 10 casos aislados publicados de dolor y/o inflamación articular en adolescentes tratados con quinolonas (7 con pefloxacino en distintas indicaciones); todos excepto uno se recuperaron en unos meses y cursaron sin anomalías radiológicas del cartílago. El caso restante<sup>5</sup> corresponde a un paciente de 17 años que recibió pefloxacino durante tres meses para el tratamiento de una complicación séptica postoperatoria grave y presentó una poliartropatía destructiva que precisó finalmente la sustitución protésica de rodillas y una cadera. En la radiografía se observó pérdida cartilaginosa y en la artroscopia y biopsia se apreciaron necrosis ósea epifisaria y fibrosis sinovial. No se puede descartar totalmente la posibilidad de causas alternativas; cabe añadir también que el tratamiento con pefloxacino se mantuvo a pesar de que tras el primer mes de tratamiento empezó a presentar artralgias.

En la tabla 1 se recogen los estudios más importantes publicados en los que se ha evaluado a largo plazo (meses o años) la posible aparición de artropatía en niños tratados con quinolonas. En la mayoría de ellos los resultados se comparan con un grupo control. En ninguno de ellos se ha constatado un aumento del riesgo de artropatía ni alteraciones del crecimiento esquelético.

Globalmente, se puede concluir que en la especie humana no se ha descrito de forma inequívoca una condropatía similar a la observada en animales jóvenes ni a corto ni a largo plazo; si existe un riesgo, debe de ser con toda probabilidad

Correspondencia: Dra. I. Danés.

Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Vall d'Hebron.  
P.º de la Vall d'Hebron, 119-129. 08028 Barcelona.

Recibido el 30-7-2001; aceptado para su publicación el 6-9-2001.

*Med Clin (Barc)* 2001; 117: 676-677

TABLA 1

## Estudios sobre la seguridad osteoarticular a largo plazo de la utilización de quinolonas en pediatría

Autor	N	Fármaco	Tiempo de seguimiento	Variable analizada*
Schaad y Wedgwood-Krucko <sup>6</sup>	11	Ácido nalidixico	3-12 años	Evaluación clínica
Adam <sup>7</sup>	50	Ácido nalidixico	2 años	Radiografía
Cruciani et al <sup>8</sup>	21	Norfloxacin	2-5 años	Radiografía
Schaad et al <sup>3</sup>	18	Ciprofloxacino	4-6 meses	RM
Schaad et al <sup>9</sup>	2	Ciprofloxacino	3 años	RM y estudio histopatológico
Nuutinen et al <sup>10</sup>	78	Ácido nalidixico	15-25 años	Evaluación clínica
Danisovicová et al <sup>11</sup>	14	Ciprofloxacino/ofloxacino		RM
Aricó et al <sup>12</sup>	5	Norfloxacin	7 años	Evaluación clínica y RM
Pradhan et al <sup>13</sup>	53	Ciprofloxacino	2 años	RM a los 10-15 días de tratamiento y evaluación clínica a largo plazo
Bethell et al <sup>14</sup>	326	Ciprofloxacino/ofloxacino	2 años	Evaluación clínica

\*La evaluación clínica incluye valoración de los signos, síntomas y crecimiento. RM: resonancia magnética.

muy bajo. Sin embargo, los siguientes hechos obligan todavía a mantener una actitud de prudencia: a) el número de pacientes estudiados en quienes se ha descartado la lesión del cartílago articular con los métodos óptimos es relativamente pequeño y, por tanto, el poder estadístico para afirmar que no existe un riesgo potencialmente relevante es bajo; b) aunque no se ha descrito artropatía con lesiones del cartílago, se han comunicado otras alteraciones potencialmente relevantes como artralgia, artritis, tendinitis y roturas tendinosas<sup>15</sup>; c) en algunas de las alteraciones citadas en el apartado b) se ha podido confirmar una relación causal al existir una reexposición positiva; d) se ha publicado un caso de poliartropatía destructiva en el que no se descarta la contribución de un tratamiento prolongado con pefloxacin, y e) en la gran mayoría de indicaciones potenciales de las quinolonas disponemos de suficientes alternativas terapéuticas.

A pesar de que las agencias reguladoras y los laboratorios farmacéuticos fabricantes siguen desaconsejando el uso de quinolonas en pediatría, una comisión de la International Society of Chemotherapy publicó unas recomendaciones que permiten situar, a título orientativo, el lugar potencial de las quinolonas en el tratamiento de las enfermedades infecciosas en pediatría<sup>16</sup>. Se insiste en que no se deben utilizar para el tratamiento de infecciones respiratorias, neurológicas, de piel o de tejidos blandos, infecciones urinarias u óseas no complicadas, ni en otras indicaciones cuando se disponga de otros antimicrobianos eficaces para los que no exista ninguna restricción. Asimismo, la valoración de su posible utilización en niños debe realizarse de forma individualizada y bajo uso compasivo. Con los datos disponibles hasta ahora, su uso puede justificarse en ciertas infecciones complicadas por condiciones especiales para las que no se dispone de opciones más seguras. Entre estas infecciones se citan la exacerbación broncopulmonar en la fibrosis quística cuando se aísla *Pseudomonas aeruginosa*, la otitis media crónica supurada de más de 6 semanas de duración cuando se aísla *P. aeruginosa*, infecciones urinarias complicadas cuando se aíslan microorganismos resistentes a otros antimicrobianos de administración oral, shigelosis epidémica y salmonelosis invasiva si se constata multirresistencia y formas subagudas y/o localizaciones atípicas de osteomielitis que requieran un tratamiento oral prolongado. Otras indicaciones potenciales, basadas en experiencias más preliminares, son la prevención de la meningitis y de la infección en pacientes neutropénicos, la sepsis por microorganismos gramnegativos multirresistentes, la infección por *Staphylococcus aureus* de una derivación del sistema nervioso central y por micobacterias multirresistentes. Recientemente la Agencia Española del Medicamento ha autorizado el uso de ciprofloxacino en niños de 5 a 17 años con fibrosis quística y exacerbaciones agudas; asimismo, en la ficha técnica de este fármaco y otras quinolonas se con-

templa la decisión individualizada en función de la relación beneficio/riesgo y las alternativas disponibles.

### Conclusión

Hasta ahora, en la especie humana no se ha descrito la artropatía observada en animales de experimentación con la administración de quinolonas y, si existe un riesgo, probablemente sea muy bajo. Sin embargo, hay varios motivos para seguir manteniendo una actitud prudente en la población pediátrica y limitar su uso a casos individualizados de ciertas infecciones complicadas para las que no se dispone de opciones más seguras; entre estos motivos destaca el hecho de que el número de pacientes en quienes se ha descartado la lesión del cartílago articular con los métodos óptimos sea relativamente pequeño y que se hayan descrito otras alteraciones articulares y tendinosas potencialmente relevantes.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB. Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1196-1204.
- Kubin R. Safety and efficacy of ciprofloxacin in paediatric patients-review. *Infection* 1993; 21: 413-421.
- Schaad UB, Stoupis C, Wedgwood J, Tschaeppler H, Vock P. Clinical, radiologic and magnetic resonance monitoring for skeletal toxicity in pediatric patients with cystic fibrosis receiving a three-month course of ciprofloxacin. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 723-729.
- Alghasham AA, Nahata MC. Clinical use of fluoroquinolones in children. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 347-359.
- Chevalier X, Albengres E, Voisin MC, Tillement JP, Larget-Piet B. A case of destructive polyarthropathy in a 17-year-old youth following pefloxacin treatment. *Drug Safety* 1992; 7: 310-314.
- Schaad UD, Wedgwood-Krucko J. Nalidixic acid in children: retrospective matched controlled study for cartilage toxicity. *Infection* 1987; 15: 165-168.
- Adam D. Use of quinolones in pediatric patients. *Rev Infect Dis* 1989; 11 (Supl 5): 1113-1116.
- Cruciani M, Concia E, Navarra A, Perversi L, Bonetti F, Arico M et al. Prophylactic cotrimoxazole versus norfloxacin in neutropenic children -perspective randomized study. *Infection* 1989; 17: 65-69.
- Schaad UB, 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: 1047-1049.
- Nuutinen M, Turtinen J, Uhari M. Growth and joint symptoms in children treated with nalidixic acid. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 798-800.
- Danisovicová A, Kroméryová T, Belan S, Kayserová H, Hruskovic I, Brezina M et al. Magnetic resonance imaging in diagnosis of potential arthropathogenicity in children receiving quinolones. No evidence of quinolone-induced arthropathy. *Drugs* 1995; 49 (Supl 2): 492-494.
- Aricó M, Bossi G, Caselli D, Cosi G, Villa A, Beluffi G et al. Long term magnetic resonance survey of cartilage damage in leukemic children treated with fluoroquinolones. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 713-714.
- Pradhan KM, Arora NK, Jena A, Susheela AK, Bhan MK. Safety of ciprofloxacin therapy in children: magnetic resonance images, body fluid levels of fluoride and linear growth. *Acta Paediatr* 1995; 84: 555-560.
- Bethell DB, Hien TT, Phi LT, Day NPJ, Vinh H, Duong NM et al. Effects on growth of single short courses of fluoroquinolones. *Arch Dis Child* 1996; 74: 44-46.
- Stahlmann R, Lode H. Toxicity of quinolones. *Drugs* 1999; 58 (Supl 2): 37-42.
- Schaad UB, Salam MA, Aujard Y, Daan R, Green SDR, Peltola H et al. Use of fluoroquinolones in pediatrics: consensus report of an International Society of Chemotherapy commission. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14 (Supl 1): 1-9.