

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

Quinolonas en adolescentes: una contraindicación relativa, no absoluta

González Rodríguez MP¹, Flores Villar S²

¹Pediatra. CS Barrio del Pilar. Madrid. España.

²Área de Hospitalización Pediátrica. Hospital Universitario Mutua Terrassa. Barcelona. España.

Correspondencia: M.^a Paz González Rodríguez, pazgonz@gmail.com

Palabras clave en español: fluoroquinolonas; lesiones tendinosas; lesiones del tendón de Aquiles.

Palabras clave en inglés: fluoroquinolone; tendon injuries; Achilles tendon/injuries.

Fecha de recepción: 1 de diciembre de 2021 • **Fecha de aceptación:** 20 de diciembre de 2021

Fecha de publicación del artículo: 22 de diciembre de 2021

Evid Pediatr. 2021;17:40.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

González Rodríguez MP, Flores Villar S. Quinolonas en adolescentes: una contraindicación relativa, no absoluta. Evid Pediatr. 2021;17:40.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2021;17:40>.

©2005-21 • ISSN: 1885-7388

Quinolonas en adolescentes: una contraindicación relativa, no absoluta

González Rodríguez MP¹, Flores Villar S²

¹Pediatra. CS Barrio del Pilar. Madrid. España.

²Área de Hospitalización Pediátrica. Hospital Universitario Mutua Terrasa. Barcelona. España.

Correspondencia: M.^a Paz González Rodríguez, pazgonz@gmail.com

Artículo original: Ross RK, Kinlaw AC, Herzog MM, Funk MJ, Gerber JS. Fluoroquinolone Antibiotics and Tendon Injury in Adolescents. *Pediatrics*. 2021;147:e2020033316.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: el riesgo de ruptura tendinosa asociado al tratamiento antibiótico con fluoroquinolonas fue pequeño. Su asociación con tendinitis también fue muy baja. Habría que tener en cuenta otros efectos adversos comunes potenciales, especialmente en adolescentes sin otros factores de riesgo de lesiones tendinosas.

Comentario de los revisores: en este estudio observacional de cohorte retrospectivo se evidencia que el uso de fluoroquinolonas en Pediatría presenta un riesgo muy bajo de roturas o lesiones tendinosas asociadas. En combinación con otros fármacos tendría que considerarse su uso.

Palabras clave en español: fluoroquinolonas; lesiones tendinosas; lesiones del tendón de Aquiles.

Quinolones in teenagers: a relative contraindication, not absolute

Abstract

Authors' conclusions: the risk of tendon rupture associated with fluoroquinolone treatment was small. The association with tendinitis was also very low. Other more common potential adverse drug effects may be more important to consider for treatment decision-making, particularly in adolescents without other risk factors for tendon injury.

Reviewers' commentary: in this observational retrospective cohort study, it is evidenced that the use of fluoroquinolones in adolescents does not present more associated tendon tears or injuries. In combination with other drugs, their use should be considered.

Key words: fluoroquinolone; tendon injuries; Achilles tendon/injuries.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: estimar la asociación entre la utilización de fluoroquinolonas (FQ) en adolescentes y la aparición de lesiones tendinosas.

Diseño: estudio observacional retrospectivo de cohortes.

Emplazamiento: registros de seguros privados en EE. UU.

Población de estudio: se incluyeron 4,4 millones de adolescentes (entre 12 y 18 años) con una solicitud de prescripción

de FQ oral ambulatoria u otros antibióticos entre el año 2000 a 2018. Se analizaron 15 890 879 prescripciones. Se excluyeron los que estaban fuera del plazo de tratamiento, los tratamientos discontinuos con diferentes antibióticos, los que habían tenido ingresos o altas o antibioterapia en los 100 días previos a la prescripción índice y los que tuvieron lesiones tendinosas u otras antes de la indicación de antibiótico. La cohorte final fue de 7 641 451 prescripciones, 275 767 con FQ y 7 365 684 con otros antibióticos.

Evaluación del factor de riesgo: la utilización de FQ se comparó con otros antibióticos utilizados con la misma indi-

cación. Se analizaron las prescripciones antibióticas en pacientes entre 12 y 18 años, extrayendo los datos de la base de datos MarketScan, procedente de pacientes asegurados. Los tratamientos fueron por vía oral, ambulatorios, indicados en infecciones urinarias, respiratorias y gastrointestinales. La FQ más utilizada fue ciprofloxacino (75%), y en otros antibióticos fueron: azitromicina (45%) y amoxicilina-clavulánico (19%).

Medición del resultado: el resultado principal fue la rotura del tendón de Aquiles, cuádriceps, patelar o tibial. El resultado secundario fue tendinitis. La valoración se realizó a los 30, 90 y 180 días de la administración. Para conocer los diagnósticos se utilizó la codificación de la base de datos. Se estimó el efecto analizando el riesgo de aparición de lesiones en los adolescentes que recibieron FQ si hubiesen recibido otro antibiótico. Para estimar este efecto se utilizó la ponderación del índice de mortalidad estandarizado. Se realizó análisis por intención a tratar y por protocolo. Se calculó el número necesario a tratar para dañar (NNTH) que es el inverso de la diferencia de riesgos. Se realizó análisis de sensibilidad.

Resultados principales: se registraron 1478 roturas de tendones a los 180 días de seguimiento, lo que corresponde a un riesgo crudo de 0,43 por cada 1000 personas al año. Hubo 32 335 tendinitis diagnosticadas (9,45 por cada 1000 personas por año) y 7366 fracturas de clavícula (2,15 por cada 1000 personas por año).

A partir de los 90 días de seguimiento la rotura tendinosa fue más alta en el grupo de adolescentes que tomaron FQ (13,6 por cada 100 000; intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 9,4 a 17,8) comparado con el grupo que no lo tomó (11,6 por cada 100 000) (IC 95: 9,8 a 13,5). El NNTH fue 52 632. Para tendinitis el riesgo fue 200,8 por cada 100 000 en el grupo FQ y 178,1 en el grupo de comparación (exceso de riesgo 22,7 por cada 100 000; IC 95: 4,1 a 41,3) con un NNTH de 4 405.

En el análisis de sensibilidad restringido al grupo que incluyó la primera prescripción, el riesgo de rotura de tendón por 100 000 adolescentes a partir de los 90 días fue de -1,8 (IC 95: -8,6 a 5) y en el análisis con datos no disponibles fue 4,2 (IC 95: -0,8 a 9,1). En tendinitis en el grupo de la primera prescripción fue 8,3 (IC 95: -14,9 a 31,4) a partir de los 90 días, y en el análisis de datos no disponibles fue 38,7 (IC 95: 7,5 a 70).

Conclusión: el tratamiento con FQ se asoció con un mayor riesgo de rotura tendinosa y tendinitis en comparación con otros antibióticos. La asociación de tratamiento con FQ y rotura tendinosa o con tendinitis fue muy poco frecuente. Es recomendable tener en cuenta otros efectos adversos potenciales sobre todo en adolescentes sin riesgos de lesiones tendinosas.

Conflicto de intereses: financiado por GlaxoSmithKline. Toda compensación por los servicios prestados en el comité directivo científico es facturado y pagado a la Universidad de Carolina del Norte, en Chapel Hill.

Fuente de financiación: (R01 AGO56479), (T32 HD52468), (75F40119C10115), (R01 HLI18255), (2017C3-9230), (1UO-1DPO06369-01), (1 U54TRO02255), (R4OMC29455-01-00), (GIL2O0811.0010), (ULITRO02489).

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la utilización de FQ en niños está aprobada para el uso en infecciones broncopulmonares en pacientes con fibrosis quística causada por *Pseudomonas aeruginosa*, y determinadas infecciones graves cuando se considere, siendo una indicación *off-label*.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una nota informativa en 2018 advirtiendo del riesgo de reacciones adversas musculoesqueléticas y del sistema nervioso, incapacitantes, de duración prolongada y potencialmente irreversibles en relación con el uso de las FQ¹.

Sin embargo, algunas revisiones en niños sugieren que las alteraciones musculoesqueléticas son transitorias y autolimitadas. Este estudio añade datos acerca de la posibilidad de efectos secundarios articulares en adolescentes.

Validez o rigor científico: es una cohorte amplia en base a registros de pacientes asegurados. La exposición incluye todas las prescripciones a esa población con criterios de exclusión especificados. Se desconoce la representatividad de la cohorte, aunque el número de pacientes y prescripciones incluidas es muy elevado. Sin embargo, podría no ser representativa de la población general ya que se excluyen pacientes no asegurados o asegurados en MEDICAID. La medición se basa en el análisis de los registros de las compañías aseguradoras, teniendo en cuenta aspectos como duración de aseguramiento, número de prescripciones y pérdida de aseguramiento.

Existe control de la relación temporal de los acontecimientos, especificando periodos de 30, 90 y 180 días. Aunque se desconoce si hubo pérdidas en el registro de efectos secundarios que podrían no haber acudido a la aseguradora. El registro de enfermedades como tendinitis puede estar dificultado por la inadecuada clasificación diagnóstica. Se realizó análisis de los factores de confusión y análisis de sensibilidad, teniendo en cuenta indicaciones del tratamiento y número de prescripciones previas. Se realizó análisis por intención de tratar.

Importancia clínica: la rotura tendinosa entre los adolescentes que recibieron FQ fue de 13,6 por cada 100 000 (IC 95: 9,4 a 17,8) y en el grupo que recibió otros antibióticos fue 11,6 por cada 100 000 (IC 95: 9,8 a 13,5). El número necesario para dañar (NNTH) fue de 52 632, es decir se necesita tratar más de 50 000 adolescentes con FQ para que se produzca una rotura de tendón. En tendinitis el NNTH fue de 4400.

En EE. UU. la utilización de FQ ha disminuido tras las advertencias de la FDA acerca de los riesgos². Los estudios en adul-

tos no encuentran aumento de riesgo de lesiones tendinosas. En niños y adolescentes hay pocos estudios. En un estudio de 2002 concluyen que, aunque aumenta el riesgo, este es bajo³. En otro de 2007, realizado en población general, encuentran que se triplica el riesgo de rotura del tendón de Aquiles⁴.

Al prescribir FQ se debe tener en cuenta la posibilidad de lesión tendinosa, y de otros efectos secundarios, además del aumento de resistencias. En las recomendaciones del informe técnico del Comité de Medicamentos de la AEP sobre el uso de FQ en niños, describe las recomendaciones de la AEMPS: no prescribir FQ en infecciones leves, utilizar FQ en el tratamiento de infecciones leves o moderadamente graves, solo cuando otros antibióticos recomendados no resulten eficaces, y debe tenerse especial cuidado en los niños que reciben corticoides y en pacientes con riesgo de otras enfermedades como aneurisma y disección aórtica⁵.

Aplicabilidad en la práctica clínica: en este estudio, hay un aumento del riesgo de lesiones tendinosas, aunque de pequeña magnitud. Con las pruebas disponibles, la utilización de FQ se debe indicar ante la falta de otros tratamientos alternativos y teniendo en cuenta el riesgo basal de algunos pacientes tratados, además de otros efectos adversos más importantes en su utilización.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: los autores de este resumen declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Notas de seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre medicamentos de uso humano. Quinolonas y fluoroquinolonas de administración sistémica: nuevas restricciones de uso. En: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [en línea] [consultado el 20/12/2021]. Disponible en: www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamento/usoHumano/seguridad/2018/NI_MUH_FV-14-2018-quinolonas-fluoroquinolonas.htm
2. Ross RK, Gerber JS, Willis ZI, Hersh AL, Kinlaw AC. Outpatient Fluoroquinolone use in children 2000-2018. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2021;10:576-85.
3. Yee CI, Duffy C, Gerbino PG, Stryker S, Noel GJ. Tendon or joint disorders in children after treatment with fluoroquinolones or azithromycin. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:525-9.
4. Sode J, Obel N, Hallas J, Lassen A. Use of fluoroquinolone and risk of Achilles tendon rupture: a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63:499-503.
5. Núñez E, Piñero R, Cabrera I, Rodríguez B, Manzano S, Escrig R, et al. Informe técnico del CM-AEP sobre el uso de quinolonas y fluoroquinolonas en niños. En: Asociación Española de Pediatría [en línea] [consultado el 20/12/2021]. Disponible en: www.aeped.es/sites/default/files/documentos/informe_quinolonas_cm-aep_noviembre_2018_0.pdf