Rotura parcial bilateral aquilea asociada a levofloxacin

F. L. LADO LADO, C. RODRÍGUEZ MORENO¹, M. VELASCO GONZÁLEZ,
C. DURÁN PARRONDO², B. MOAR CALVO

Servicios de Medicina Interna, ¹Farmacología Clínica. ²Atención Primaria de Lalín. Departamento de Medicina. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. A Coruña

PARTIAL BILATERAL RUPTURE OF THE ACHILLES TENDON ASSOCIATED TO LEVOFLOXACIN

RESUMEN

La tendinitis y rotura de tendón es un efecto indeseado bien conocido para fluoroquinolonas que también puede producirse con los nuevos agentes de este grupo. Aunque no existen muchos casos publicados para levofloxacin, esto es probablemente debido a lo reciente de su expansión. Aunque la descripción de casos no es el mejor método de valoración de la frecuencia de este problema, puede servir para alertar a los clínicos sobre la importancia de este efecto grave cuya frecuencia consideramos que ha sido infravalorada. En esta nota clínica presentamos un caso de rotura bilateral parcial del tendón aquileo, probablemente asociado a levofloxacin.

PALABRAS CLAVE: Rotura tendón. Reacción adversa. Fluorquinolonas. Levofloxacin.

ABSTRACT

Fluoroquinolones-associated tendonitis and tendon rupture are well described in the literature but these are not frequently observed and related to the new agents of this group, as levofloxacin. This is probably due to the recent introduction and expansion. Although epidemiological studies are needed to know the frequency of that levofloxacin-induced tendinopathies, case-report could alert to the physicians about this possible severe adverse reaction. We present a case of bilateral Achilles tendonitis with partial spontaneous rupture probably associated to levofloxacin.

KEY WORDS: Tendon rupture. Adverse reaction. Fluorquinolones. Levofloxacin.

Lado Lado FL, Rodríguez Moreno C, Velasco González M, Durán Parrondo C, Moar Calvo B. Rotura parcial bilateral aquilea asociada a levofloxacin. An Med Interna (Madrid) 2005; 22: 28-30.

INTRODUCCIÓN

La tendinitis y rotura de tendón es un efecto indeseado bien conocido para fluoroquinolonas que también puede producirse con los nuevos agentes de este grupo. Aunque la comunicación de casos y series de casos no es el método adecuado para valorar la frecuencia real de este problema, si permite eliminar esta percepción de efecto indeseado "excepcional" y alertar al clínico sobre su existencia e impacto sanitario. Este cambio de percepción es actualmente de gran importancia pues la utilización de levofloxacin se ha generalizado de manera espectacular e incluso es considerada como tratamiento de elección de la neumonía comunitaria en el adulto sin factores de riesgo (tanto intra como extrahospitalariamente) en recientes protocolos consensuados por diversas sociedades científicas de nuestro país (1). Por estas razones hemos considerado pertinente comunicar a esta revista el caso de rotura aquilea bilateral en relación con levofloxacin

que, recientemente, hemos tenido la oportunidad de diagnosticar.

CASO APORTADO

Varón de 79 años de 80 kg de peso que entre sus antecedentes presentaba enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrilación auricular y epilepsia sensitivo-motora por lo que estaba a tratamiento desde años atrás con inhaladores de salmeterol, propionato de fluticasona y bromuro de ipratropio, acenocumarol según controles hematológicos, digoxina 0,25 mg 5 días/semana, furosemida 40 mg/día y gabapentina 900 mg/día. El paciente se mantenía clínicamente estable hasta que ingresó en nuestro centro el día 4-03-04 por un aumento de su tos y disnea habituales con expectoración blanquecina de una semana de evolución sin otra sintomatología acompañante. En la exploración física destacaba taquipnea (28 rpm), auscultación cardíaca arrítmica, disminución del murmullo vesicular con roncus y sibilancias dispersas y edemas distales que dejaban fovea.

Trabajo aceptado: 30 de julio de 2004

Correspondencia: F. L. Lado Lado. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario. C/ A Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. A Coruña. e-mail: flladoi@usc.es

En la analítica presentaba hipoxemia (pO_2 49 mmHg) e hipercapnea (pCO_2 53 mmHg), leucocitosis ($19.270/mm^3$) con neutrofilia (93%), urea 105 mg/dl (N: 12-44) y actividad de protrombina de 13%. El resto de la hematimetría, coagulación, parámetros bioquímicos y el análisis elemental de orina fueron normales. Se realizaron diversos estudios microbiológicos que incluyeron cultivo y detección de BAAR en esputo que fueron negativos. En las pruebas de imagen, concretamente en la radiografía de tórax, se evidenciaron enfermedad quístico-cavitaria en lóbulo superior derecho e imágenes sugestivas de bronquiectasias de pared gruesa. En el electrocardiograma se registraron fibrilación auricular con frecuencia ventricular media de 100 lpm y datos de hipertrofia ventricular izquierda. Además de mantener su tratamiento de base, el 04-03-04 se inició tratamiento con oxígeno terapia, tanda de corticoides en pauta descendente con metilprednisolona a partir de 60 mg/día y, ante la sospecha clínica de infección respiratoria aguda que descompensaba su situación previa, levofloxacin a dosis de 500 mg/día (los 5 primeros días endovenoso y 5 días más por vía oral) con lo que se observó una mejoría clínica evidente incluyendo desaparición de los edemas. El día 10-03-04 el paciente comenzó a quejarse de dolor de tobillos y dificultad para la deambulación presentando en ambos tumefacción y extravasación sanguínea. Ante la ausencia de antecedentes de traumatismo y con exploración sugestiva de rotura de tendón de Aquiles, se realizó una ecografía que evidenció rotura en tercio medio de ambos tendones de Aquiles que afectaba a gran parte de su espesor a dicho nivel. Ante la sospecha de su relación con la administración de levofloxacin, se procedió a su retirada el día 14-03-04, y también se realizó determinación de factor reumatoideo, anticuerpos antinucleares y HLA-B27 que fueron negativos. Se consultó con el Servicio de Traumatología que descartó inicialmente intervención quirúrgica y se decidió tratamiento conservador evolucionando en este sentido con mejoría progresiva de forma lenta pero significativa con mejoría del dolor y de los signos inflamatorios. El enfermo fue dado de alta el día 27-03-04.

DISCUSIÓN

Siguiendo el proceso habitual y necesario para establecer una relación de causalidad entre un efecto indeseado y el medicamento sospechoso (2) (algoritmo de Karch y Lasagna) exponemos que la rotura aquilea bilateral que presentó nuestro paciente cumple los requisitos exigidos:

1. Presenta una secuencia temporal compatible con la administración de levofloxacin ya que lo mas frecuente es que la tendinitis aparezca tras la primera semana de tratamiento y la rotura dentro de semana siguiente (dos desde el comienzo) (3-5). A pesar de ello es conveniente señalar que este problema puede producirse tan pronto como al día siguiente (6) y hasta 3 meses después de comenzado (y retirado) el tratamiento (7,8).

2. Fueron cuidadosamente excluidas otras causas posibles, fundamentalmente traumatismos, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico, aunque no podemos excluir una impli-

cación concomitante de otros factores que pueden debilitar el tendón como son la edad avanzada y la toma de corticoides.

3. Se produjo una mejoría lenta pero apreciable de los síntomas al retirar el medicamento. Es necesario tener en cuenta que la recuperación de esta lesión es lenta y en ocasiones no completa, sobre todo si la rotura ha sido total. Así, en la serie de 100 casos de tendinitis con 31 roturas comunicada por Pierfitte y cols. (5) hubo una evolución favorable en el 75% de los casos de tendinitis y en el 48% de las roturas con un tiempo de recuperación que osciló entre 4-180 días siendo lo mas frecuente entre 30-60 días.

4. Este efecto ha sido previamente descrito y es bien conocido para las quinolonas en general (5,9-20) y para levofloxacin en particular. De hecho coincidimos con Gómez Rodríguez y cols. (3), en que el problema puede ser mas frecuente de lo que hasta ahora se ha pensado. En el caso del levofloxacin, desde el primer caso comunicado por Lewis y cols. (21) ha habido varias publicaciones de casos (3,4,22-24) y series de casos (7), y creemos que es razonable pensar que puede aparecer muchas mas pues la extensión de la utilización de este medicamento ha sido relativamente reciente. Estudios en animales apuntan a que el riesgo de afectación de tendones y cartílagos sería mayor para levofloxacin, ofloxacin y pefloxacin que para norfloxacin, ciprofloxacino y enoxacino debido a las diferencias que tienen en común ambos grupos en su estructura química (9).

Por estas razones y, ante la mas que evidente imposibilidad ética de realizar una reexposición de prueba, por estar absolutamente contraindicadas de por vida la nueva administración de quinolonas (ya que, aunque el mecanismo no está totalmente aclarado parece existir un fuerte componente de susceptibilidad individual), consideramos que éste se trata de un caso de rotura bilateral parcial del tendón aquíleo probablemente asociada a levofloxacin sin poder descartar ni afirmar el papel favorecedor de la metilprednisolona.

Por último queremos llamar la atención de los lectores sobre algunos puntos que consideramos relevantes: Este problema se ha observado con mayor frecuencia en hombres (razón 3:1), en mayores de 50 años con una media de 63 años, en coexistencia con fracaso renal y en asociación a corticoides (4,5,25). Por tanto consideramos razonable pensar que éstas y cualquier otra situación que pueda aumentar la fragilidad tendinosa debe obligarnos a ser cautos en la utilización de quinolonas. También es importante recordar que la rotura puede aparecer muy rápidamente después de comenzado el tratamiento (6) pero que se han descrito casos incluso después de terminado el tratamiento (7) por lo que ante toda patología tendinosa de etiología no evidente, aconsejamos anamnesis farmacológica dirigida por medicamentos y síntomas para excluir la toma de quinolonas hasta un periodo de 3 meses atrás y retirada inmediata de la quinolona.

Bibliografía

1. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES). Tratamiento antibiótico empírico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad en el paciente adulto inmunocompetente. Rev Esp Quimioterap 2003; 16: 457-66.
2. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1977; 21: 247-54.
3. Gómez Rodríguez N, Ibáñez Ruán J, González Pérez M. Tendonitis aquílea bilateral y levofloxacin. An Med Interna (Madrid) 2004; 21: 154.
4. Kowatari K, Nakashima K, Ono A, Yoshihara M, Amano M, Toh S. Levofloxacin-induced bilateral Achilles tendon rupture: a case report

- and review of the literature. *J Orthop Sci* 2004; 9: 186-90.
5. Pierfitte C, Gillet P, Royer RJ. More on fluoroquinolone antibiotics and tendon rupture. *N Engl J Med* 1995; 332: 193.
 6. Le-Huec JC, Schaefferbeke T, Chauveaux D, Rivel J, Dhais J, Le Rebellier A. Epicondylitis after treatment with fluoroquinolone antibiotics. *J Bone Joint Surg Br* 1995; 77: 293-5.
 7. Claudio Aros E, Claudio Flores W, Sergio Mezzano A. Tendinitis aquiliana asociada al uso de levofloxacino: comunicación de cuatro casos. *Rev Med Chil* 200; 130: 12177-81.
 8. Stahlmann R, Lode H. Fluoroquinolones in the elderly: safety considerations. *Drug Aging* 2003; 20: 289-302.
 9. Dukes MNG, Aronson JK. Meyler's side effects of drugs. Fourteenth edition. 2000; 852-6.
 10. Van der Linden PD, Van de Lei J, Nab HW, et al. Achilles tendinitis associated with fluoroquinolones. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 433-7.
 11. Bailey RR, Kirk JA, Peddie BA. Norfloxacin induced rheumatic disease. *N Z Med J* 1983; 96: 590.
 12. McGarvey WC, Singh D, Trevino SG. Partial Achilles tendon ruptures associated with fluoroquinolone antibiotics: a case report and literature review. *Foot Ankle Int* 1996; 17: 496-8.
 13. Meyboom RH, Olsson S, Knol A, et al. Achilles tendonitis induced by pefloxacin and other fluoroquinolone derivatives. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1994; 3: 185-9.
 14. Movin T, Gad A, Guntner P, et al. Pathology of the Achilles tendon in association with ciprofloxacin treatment. *Foot Ankle Int* 1997; 18: 297-9.
 15. Pierfitte C, Royer RJ. Tendon disorders with fluoroquinolones. *Therapie* 1996; 51: 419-20.
 16. Ribard P, Audisio F, Kahn MF, et al. Seven Achilles tendonitis including 3 complicated by rupture during fluoroquinolone therapy. *J Rheumatol* 1992; 19: 1479-81.
 17. Royer RJ, Pierfitte C, Netter P. Features of tendon disorders with fluoroquinolones. *Therapie* 1994; 49: 75-6.
 18. West MB, Gow P. Ciprofloxacin, bilateral Achilles tendonitis and unilateral tendon rupture: a case report. *N Z Med J* 1998; 111: 18-9.
 19. Zabraniecki L, Negrier I, Vergne P, et al. Fluoroquinolone induced tendinopathy: report of 6 cases. *J Rheumatol* 1996; 23: 516-20.
 20. Leone R, Venegoni M, Motola D, Moretti U, Piazzetta V, Cocci A et al. Adverse drug reactions related to the use of fluoroquinolone antimicrobials. An analysis of spontaneous reports and fluoroquinolone consumption data from three Italian regions. *Drug Saf* 2003; 26: 109-20.
 21. Lewis JR, Gums JG, Dickensheets DL. Levofloxacin-induced bilateral Achilles tendonitis. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 792-5.
 22. De la Red G, Mejía JC, Cervera R, Llado A, Mensa J, Font J. Bilateral Achilles tendinitis with spontaneous rupture induced by levofloxacin in a patient with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 367-8.
 23. Casado Burgos E, Viñas Ponce G, Lauzurica Valdemoros R, Olivé Marqués A. Tendinitis por levofloxacino. *Med Clin (Barc)* 2000; 8: 319.
 24. Nuno FJ, Noval J, Suárez M, Guinea O. Dolor aquileo e impotencia funcional en paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con neumonía. Rotura tendinosa por levofloxacino. *Rev Clin Esp* 2001; 201: 539-40.
 25. Hurst M, Lamb H, Scott L, Figgitt D. Levofloxacin. An updated review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 2002; 62: 2127-67.