

# Artralgia inducida por levofloxacina: Reporte de un caso

María Alejandra Montoya-Giraldo<sup>1\*</sup>, Rayner G. Bedoya<sup>2</sup>, Alejandro Pulgarin<sup>2</sup>, Camilo A. Serrano<sup>2</sup>, Andres F. Zuluaga<sup>1,3</sup>

## Resumen

Mujer quien inició tratamiento de rescate de segunda línea para *Helicobacter pylori* con levofloxacina un gramo cada 12 horas, amoxicilina 500 mg cada 8 horas y lansoprazol 40 mg cada 24 horas. Al quinto día de tratamiento manifestó mialgias generalizadas seguido por artralgias y limitación del movimiento en rodillas y codos. Al séptimo día, sin mejora, la paciente suspende la medicación y presenta resolución completa de los síntomas una semana después. No hubo secuelas, ni complicaciones, ni re-exposición al medicamento. El caso fue clasificado como probable, con un puntaje de siete en la escala de Naranjo. Este caso nos recuerda que la administración de fluoroquinolonas puede asociarse con artralgias y artropatía reversible aguda, y debería ser la primera sospecha diagnóstica en pacientes sin comorbilidad.

**Palabras clave:** Artropatía, Levofloxacino, Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos, Gastritis

## Levofloxacin induced arthralgia: a case report

### Abstract

Woman who initiated second-line rescue therapy for *Helicobacter pylori* with levofloxacin one gram every 12 hours, amoxicillin 500 mg every 8 hours and lansoprazole 40 mg every 24 hours. On the fifth day of treatment, she manifested generalized myalgia followed by bilateral knee and elbow arthralgia with limitation of movements. On the seventh day, without improvement, the patient discontinues the medication and achieve complete resolution of the symptoms one week later. There were no sequelae, no complications, no re-exposure to the drug. The case was classified as probable attaining a score of seven under the Naranjo's scale. This case reminds us that administration of fluoroquinolones may be associated with arthralgia and acute reversible arthropathy and should be the first diagnostic suspicion in patients without comorbidity.

**Key words:** Arthropathy, Levofloxacin, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, Gastritis.

## Introducción

Las fluoroquinolonas llegaron a ser los antibióticos de mayor prescripción en Estado Unidos entre el año 1995 y 2002<sup>1</sup>, por su amplio espectro contra bacterias Gram positivas, Gram negativas y anaerobias. Entre los microorganismos susceptibles se encuentra *Helicobacter pylori*, el cual puede ocasionar desde gastritis hasta cáncer gástrico y puede afectar hasta al 80% de la población Colombiana<sup>2</sup>. El uso excesivo de antibióticos ha favorecido el incremento de la resistencia de *H. pylori* a diferentes agentes de primera línea como claritromicina, obligando a utilizar terapias de rescate que incluyen fluoroquinolonas como levofloxacina o moxifloxacina. Los efectos secundarios comunes (>4%) de levofloxacina

incluyen: cefalea, mareos, náusea, diarrea e insomnio, y entre los raros (4% al 1%) aparecen: moniliasis, disnea, angina, dolor abdominal, vómito, dispepsia, brote maculares, prurito, y edema. También se han descrito eventos adversos infrecuentes (<1%) como tendinopatía y artropatía<sup>3,4</sup>. El potencial tóxico de las fluoroquinolonas sobre el tejido cartilaginoso parece obedecer a las altas concentraciones (mayores que en plasma) que estas alcanzan en dicho sitio<sup>4</sup>. Debido a lo inusual, y poca descripción en la literatura, presentamos el caso de una paciente previamente sana que usó levofloxacina en asociación con un segundo antibiótico y un inhibidor de bomba de protones como terapia contra *H. pylori*, y en el curso del tratamiento presentó una artropatía<sup>4</sup>.

1 CIEMTO: Centro de Información y Estudio de Medicamentos y Tóxicos, Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

2 Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

3 GRIPE: Grupo Investigador de Problemas en Enfermedades Infecciosas Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maria.montoya4@udea.edu.co

Carrera 51d # 62-42, oficina 210, Medellín, Antioquia, Colombia. Teléfono: 2196046

Recibido: 25/10/2017; Recibido con modificaciones: 24/08/2019;

Aceptado: 23/04/2019

Cómo citar este artículo: M.A. Montoya-Giraldo, et al. Artralgia inducida por levofloxacina: Reporte de un caso. Infectio 2019; 23(4): 405-408

## Descripción del Caso

Mujer caucásica, 36 años de edad al momento del evento, sin otros antecedentes de relevancia excepto por diagnóstico de enfermedad ácido péptica demostrada hace cinco años mediante endoscopia digestiva superior, la cual reportó esofagitis péptica grado I y gastritis eritematosa antral; la biopsia confirmó inflamación crónica difusa e infestación por *H. pylori*. Desde entonces recibió tratamiento con diferentes inhibidores de la bomba de protones como omeprazol, lanzoprazol o esomeprazol, según disponibilidad y sin éxito. Debido a la persistencia de los síntomas, le iniciaron tratamiento de rescate con levofloxacina un gramo cada 12 horas, amoxicilina 500 mg cada ocho horas y lansoprazol 40mg cada 24 horas por catorce días. Como tenía antecedentes personales de intolerancia gastrointestinal y disgeusia asociada con el consumo de claritromicina, por lo que no se aconsejó su uso. Al quinto día post-inicio del tratamiento, describe la aparición de mialgias generalizadas; al sexto día presenta artralgias y limitación del movimiento en rodillas y codos, sin compromiso de pequeñas articulaciones.

No realiza tratamiento sintomático, consulta al ortopedista que describe signos inflamatorios locales en rodilla izquierda (edema, calor y eritema), además arcos de movimiento de rodillas y codos limitados por dolor. Con impresión diagnóstica de condromalacia patelar más epicondilitis lateral de codos, se da manejo conservador con ahorro articular, fisioterapia para epicondilitis e isométricos de cuádriceps, además se ordenó radiografía de codos, rodillas y otros paraclínicos. Entre los paraclínicos realizados se reportó cuadro hemático normal, TSH normal, no se encontró déficit de vitamina D, CPK normal, función hepática normal, función renal adecuada, perfil lipídico normal, uroanálisis normal, y factor reumatoide negativo. Se describió la presencia de anticuerpos antinucleares, patrón MSA-2 (cuerpo medio) en dilución 1:80, considerándose este hallazgo como inespecífico y observado principalmente en procesos inflamatorios<sup>5</sup>. La paciente suspende el tratamiento al séptimo día, e inicia con mejoría progresiva sin necesidad de realizar el tratamiento prescrito por el ortopedista, con resolución completa una semana después.

## Discusión

La paciente presentó un episodio de artropatía aguda de codos y rodillas inducida por levofloxacina. Esto por la clara relación temporal entre el tiempo de exposición a la fluoroquinolona y la aparición de los síntomas pero, más aún, por la adecuada respuesta clínica observada tras la suspensión del medicamento, incluso con resolución completa de síntomas.

Las artralgias son improbables que se deban a los otros medicamentos que consumió. Amoxicilina no se ha reportado como agente de artropatías, mientras que los inhibidores de bomba de protones sí pueden causarlas como efecto adverso<sup>6</sup>, pero en este caso no hay una relación temporal razona-

ble, puesto que los síntomas aparecieron cinco años después del inicio de su consumo y continuó con estos sin reaparición de los síntomas.

Aplicando el algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad de la reacción adversa a medicamentos, la puntuación obtenida fue 7 de 9 (Tabla 1), lo que corresponde a la categoría de "probable". Debido a que no hubo re-exposición al medicamento no pudo catalogarse como "segura"<sup>7</sup>.

Según las notificaciones de casos sospechosos de eventos adversos a medicamentos almacenadas en VigiAccess<sup>TM</sup>, hay 4144 reportes de un total de 68497 casos, que describen artralgia, artropatía, y artritis inducida por levofloxacina<sup>8</sup>, lo que sugiere que estos eventos no son tan infrecuente como reportan los fabricantes. De hecho, la incidencia de desórdenes musculoesqueléticos (artralgia, artritis, tenosinovitis y gota) ha sido significativamente más reportada en los estudios fase III en comparación con otros antibióticos durante 12 meses de seguimiento<sup>4</sup>.

Una búsqueda en la base de datos de Medline/PubMed usando como criterios: (*arthropathy*[TI] AND ("fluoroquinolones"[MeSH Terms] OR "fluoroquinolones"[All Fields] OR "fluoroquinolone"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms]), permitió identificar 19 artículos relacionados. En la mayoría de ellos se describe artropatía por ofloxacina, ciprofloxacina, pefloxacina, moxifloxacina, o como familia de antibióticos (fluoroquinolonas), pero ninguno directamente relacionado por levofloxacina, por lo que este reporte podría ser uno de los primeros disponibles con ese antibiótico en particular. Adicionalmente, en 12 de esos 19 artículos (63%) los afectados eran niños. Nuestro caso ocurrió en una mujer adulta en edad fértil.

Entre los casos reportados de artralgia y artropatía (dolores en las articulaciones, restricción de los movimientos articulares y edema de la articulación) inducidas por fluoroquinolonas en niños, los síntomas generalmente comenzaron pocos días después del inicio del medicamento y se resolvieron varios días a semanas después de suspender el tratamiento<sup>9,10</sup>. En ancianos, existe al menos un artículo de un paciente Chino de 88 años con tuberculosis que requirió adicionar moxifloxacina y que presentó edema y dolor monoarticular cinco días después del inicio del tratamiento y mejoró completamente con la suspensión del fármaco<sup>11</sup>. Además la reintroducción del mismo medicamento casi 3 semanas después indujo la reaparición de los síntomas monoarticulares que nuevamente revirtieron con la suspensión<sup>11</sup>. En adultos jóvenes se han descrito al menos dos casos de tendinitis y artropatía tras el uso de ofloxacina en mujeres bajo tratamiento anti tuberculoso, cuyos signos y síntomas aparecieron al 5 día de administración y comprometieron codos y rodillas bilateralmente<sup>12</sup>. Aunque nuestra paciente no tenía tuberculosis, también se comprometieron las articulaciones de las rodillas y codos bilateralmente con recuperación completa a las dos semanas.

**Tabla 1.** Distribución del puntaje obtenido en el algoritmo de Naranjo aplicado al caso clínico descrito.

	Algoritmo de naranjo	Si	No	No sabe	Puntaje
1	Existen estudios previos acerca de esta relación?	1	0	0	1
2	Apareció el efecto adverso despues de la administracion del medicamento?	2	-1	0	2
3	Mejora el paciente cuado se suspende el medicamento, o bien se administra un antagonista especifico?	1	0	0	1
4	Aparece de nuevo la reaccion cuando se readministra el medicamento?	2	-1	0	0
5	Existen causas alternativas, distintas a medicamentos que podrian haber causado la reaccion?	-1	2	0	2
6	Aparece de nuevo la reaccion al administrar placebo?	-1	1	0	0
7	Se detectó el medicamento en sangre( o otros fluidos) en concentraciones sabidas como tóxicas?	1	0	0	0
8	La reaccion fue de mayor severidad cuando se incremento la dosis o menos severa cuando se la disminuyó?	1	0	0	0
9	Tuvo el paciente una reacción similar al mismo medicamento o similar en una exposicion anterior?	1	0	0	0
10	Se confirmó el efecto adversa por alguna evidencia objetiva?	1	0	0	1
<b>TOTAL</b>					<b>7</b>

De acuerdo a la puntuación, la reacción adversa puede ser DEFINITIVA (PUNTUACIÓN >9); PROBABLE (5 a 8); POSIBLE (1 a 4); DUDOSA ( $\leq 0$ )(Este algoritmo esta disponible en formato electrónico en la página [www.aafhospitalaria.org.ar/imagenes/descargas/aafh\\_algoritmo\\_.xlsx](http://www.aafhospitalaria.org.ar/imagenes/descargas/aafh_algoritmo_.xlsx))

Siendo levofloxacina el enantiómero S (forma levógira) de ofloxacina racémica<sup>13</sup>, y considerando la similitud clínica observada en adultos jóvenes expuestos a ofloxacina y levofloxacina, nuestro caso sugiere una potencial enantioselectividad del efecto tóxico inducido por las quinolonas que incluyan S-enantiómeros<sup>14</sup>.

El potencial de generar artropatía es un efecto tóxico común para las fluoroquinolonas<sup>3</sup>, y puede persistir el riesgo incluso hasta doce meses después de haber terminado un tratamiento con estos antibióticos<sup>4</sup>. Entre los factores de riesgo de tendinopatía y artropatía inducida por fluoroquinolonas, se han descrito la terapia sistémica previa con corticosteroides, insuficiencia renal, diabetes mellitus, actividad deportiva, historia de trastornos musculoesqueléticos previos y edad mayor de 60 años. Ninguno de estos se presentó en nuestro caso clínico, otros factores como la obesidad, hiperlipidemia e hiperparatiroidismo son factores de riesgo de tendinopatía o ruptura tendinosa, y su potencial puede ser exacerbado por el uso concomitante de fluoroquinolonas.

La etiología sigue siendo desconocida. Probablemente sea multifactorial (p. ej., estrés mecánico, isquemia, efecto tóxico directo). Los hallazgos en modelos animales, indican que las quinolonas ejercen un impacto negativo sobre la migración y la proliferación de los tenocitos, así como sobre el metabolismo del colágeno, además de interferir con la actividad mitocondrial en los condrocitos articulares inmaduros y causar inhibición de proteinquinasas que resultan en apoptosis celular de los condrocitos<sup>4</sup>. También es posible que la artropatía y la tendinitis inducidas por quinolonas sean manifestaciones diferentes del mismo efecto tóxico sobre los componentes celulares de las estructuras del tejido conectivo secundario a las propiedades quelantes de magnesio de las fluoroquinolonas, lo que conduce a la formación de radicales y finalmente a las lesiones irreversibles del cartílago<sup>4</sup>.

El diagnóstico es eminentemente clínico, como se presentó en este caso. El tratamiento se basa en suspender el uso del antibiótico implicado, además de reposo y seguimiento durante un mes vigilando la aparición de complicaciones, incluida la ruptura tendinosa<sup>9</sup>. Puede agregarse al tratamiento medicamentos antiinflamatorios y analgésicos, y terapia física incluyendo la diatermia por ultrasonido, la electroterapia, entre otros. Si hay ruptura tendinosa puede tratarse de forma conservadora mediante inmovilización y reposo prolongado o, más frecuentemente, mediante cirugía. En general, los fabricantes de éstos medicamentos sugieren que una vez se sospecha tendinopatía asociada a fluoroquinolonas, el paciente no debe ser reexposto<sup>4</sup>.

## Conclusión

Los profesionales de la salud deben ser conscientes de la posibilidad de artropatía por quinolonas principalmente por levofloxacina. La interrupción inmediata de la medicación y el reposo de la articulación son el pilar fundamental en el tratamiento.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que anonimizaron toda la información clínica y su almacenamiento se mantuvo con copias controladas en un servidor seguro encriptado, y ninguna otra persona diferente a los autores tuvo acceso a esta información.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos del paciente que faciliten su identificación.

**Agradecimientos.** Trabajo financiado por la Universidad de Antioquia (UdeA).

**Conflicto de intereses.** No se presentaron conflictos de interés en relación con el artículo.

**Autoría/colaboradores.** Los doctores Montoya-Giraldo y Zuñiga participaron en la atención del caso, así como en la concepción del reporte del caso. Todos los autores participaron durante la adquisición de información adicional, interpretación de resultados, o en la redacción del texto y/o durante las revisiones del manuscrito, y aprobaron la versión final.

## Referencias

- Linder JA, Huang ES, Steinman MA, Gonzales R, Stafford RS. Fluoroquinolone prescribing in the United States: 1995 to 2002. *Am J Med.* 2005;118(3):259-268.
- Otero W, Trespalacios AA, Otero L, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en adultos. *Revista Colombiana Gastroenterología.* 2015;30(Supl 1):17-33.
- Lipsky BA, Baker CA. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. *Clin Infect Dis.* 1999;28(2):352-364.
- Sendzik J, Lode H, Stahlmann R. Quinolone-induced arthropathy: an update focusing on new mechanistic and clinical data. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33(3):194-200.
- Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):17-23.
- Beutler M, Hartmann K, Kuhn M, Gartmann J. Arthralgias and omeprazole. *BMJ.* 1994;309(6969):1620.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-245.
- Shankar PR. VigiAccess: Promoting public access to VigiBase. *Indian J Pharmacol.* 2016;48(5):606-607.
- Dolui SK, Das M, Hazra A. Ofloxacin-induced reversible arthropathy in a child. *J Postgrad Med.* 2007;53(2):144-145.
- Karande S, Kshirsagar NA. Ciprofloxacin use: acute arthropathy and long-term follow up. *Indian Pediatr.* 1996;33(11):910-916.
- Wong HY, Chau CH, Yew WW. Moxifloxacin-induced arthropathy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(1):117.
- Arora VK, Tumbanatham A. Severe arthropathy with ofloxacin in two cases of MDR tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998;2(11):941-943.
- Nguyen LA, He H, Pham-Huy C. Chiral drugs: an overview. *Int J Biomed Sci.* 2006;2(2):85-100.
- Cruz LA, Hall R. Enantiomeric purity assay of moxifloxacin hydrochloride by capillary electrophoresis. *J Pharm Biomed Anal.* 2005;38(1):8-13.