



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original breve

Rotura del tendón de Aquiles asociada al uso de fluoroquinolonas en pacientes mayores de 60 años: experiencia de un centro de tercer nivel

Andrea Briones-Figueroa^{a,*}, Walter Alberto Sifuentes-Giraldo^{a,b}, José Luis Morell-Hita^a y Mónica Vázquez-Díaz^a

^a Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRyCIS), Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de abril de 2019

Aceptado el 7 de agosto de 2019

On-line el 28 de octubre de 2019

Palabras clave:

Rotura del tendón de Aquiles

Tendinopatía

Fluoroquinolonas

Levofloxacin

Ciprofloxacino

R E S U M E N

Introducción: Las fluoroquinolonas han sido asociadas con aumento del riesgo de tendinopatía y rotura del tendón de Aquiles (RTA), especialmente en pacientes mayores de 60 años.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio retrospectivo en el que se incluyó a los pacientes mayores de 60 años con RTA atendidos en nuestro centro durante el período 2000-2017.

Resultados: Se identificó a 44 pacientes con RTA, de los cuales 18% (8/44) habían sido tratados previamente con fluoroquinolonas, con una media de edad al diagnóstico de RTA de 77,37 años y corticoterapia concomitante en 4 de ellos. En 7 pacientes la rotura fue espontánea y todas requirieron tratamiento quirúrgico. Se encontró una frecuencia significativamente mayor de tabaquismo, corticoterapia concomitante y roturas espontáneas en el grupo tratado con fluoroquinolonas.

Conclusiones: La RTA es un evento adverso que puede ocurrir en pacientes mayores de 60 años tratados con fluoroquinolonas, por lo que debería realizarse una adecuada evaluación relación riesgo-beneficio en esta población, especialmente en presencia de factores de riesgo asociados.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Achilles Tendon Rupture Associated with the Use of Fluoroquinolones in Patients Over 60 Years of AGE: Experience From a Single Tertiary Centre

A B S T R A C T

Background: Fluoroquinolones have been associated with increased risk of tendinopathy and Achilles tendon rupture (ATR), especially in patients over 60 years of age.

Methods: A retrospective study was carried out including patients over 60 years of age with ATR attended in our centre over the period 2000-2017.

Results: We identified 44 patients with RTA, of whom 18% (8/44) had been previously treated with fluoroquinolones, with a mean age at diagnosis of ATR of 77.37 years and concomitant corticotherapy in 4 of them. In 7 patients, the rupture was spontaneous and all required surgical management. A significantly higher frequency of smoking, concomitant corticotherapy and spontaneous ruptures were found in the group treated with fluoroquinolones.

Keywords:

Achilles tendon rupture

Tendinopathy

Fluoroquinolones

Levofloxacin

Ciprofloxacino

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: andreabriones306@gmail.com (A. Briones-Figueroa).

Conclusions: ATR is an adverse event that can occur in patients over 60 years of age treated with fluoroquinolones, so an adequate risk-benefit assessment should be carried out in this population, especially in the presence of associated risk factors.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Antecedentes y objetivo

Las fluoroquinolonas (FQ) constituyen un grupo de antibióticos de amplio espectro cuyo uso se ha extendido debido a su eficacia y adecuado perfil de tolerancia y seguridad. Sin embargo, los estudios de farmacovigilancia han relacionado el uso de estos fármacos con eventos adversos asociados con alteraciones del colágeno de la matriz extracelular, habiéndose descrito tendinopatía/rotura tendinosa, desprendimiento de retina y aneurismas aórticos¹. Aunque se desconoce el mecanismo exacto, las FQ pueden provocar daño directo a las células del tejido conectivo del tendón, incluyendo alteraciones del metabolismo de los fibroblastos y fenómenos de necrosis y apoptosis, así como daño indirecto por la liberación de metaloproteasas, óxido nítrico y especies reactivas de oxígeno²⁻⁴.

El tendón de Aquiles es la localización más frecuente de la tendinopatía asociada con FQ, encontrándose afectado hasta en un 95% de los casos. Aunque el riesgo de rotura del tendón de Aquiles (RTA) asociada con FQ es infrecuente en población joven sana, se triplica en pacientes mayores de 60 años o en presencia de otros factores de riesgo⁵. El objetivo de nuestro estudio es describir el perfil epidemiológico y clínico de los pacientes con diagnóstico de RTA tras recibir tratamiento con FQ atendidos en un hospital madrileño terciario.

Pacientes y métodos

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, observacional y de corte transversal, en el que se incluyó a los pacientes con diagnóstico de RTA (confirmada mediante pruebas de imagen o exploración quirúrgica) atendidos en nuestro centro durante el período 2000-2017. Se realizó la revisión de las historias clínicas de los pacientes incluidos, obteniéndose los datos demográficos (edad, sexo, comorbilidades y hábitos tóxicos) y la información relacionada con fármacos concomitantes (glucocorticoides y estatinas), mecanismo de producción de la rotura (espontánea o traumática), tipo de rotura (parcial o total), tratamiento y evolución de la misma. Asimismo, se identificó a aquellos pacientes que habían sido tratados con FQ previamente a la RTA, registrándose en estos casos el tiempo desde el inicio del fármaco hasta la RTA, el tipo de FQ utilizada y la duración e indicación de dicho tratamiento.

Se realizó la comparación de las variables demográficas y clínicas entre los pacientes con y sin tratamiento previo con FQ,

utilizándose las pruebas de la χ^2 y U de Mann-Whitney para la obtención del valor p. Se consideró un valor $p < 0,05$ como indicador de significación estadística.

Resultados

Durante el período de estudio se identificó un total de 44 pacientes con RTA (tabla 1), de los cuales el 18% (8/44) había sido tratado previamente con FQ. En este último grupo, la media de edad al diagnóstico de RTA fue $77,37 \pm 9,54$ años, y 6 de ellos eran varones (75%). El antecedente de tratamiento crónico con glucocorticoides concomitante estaba presente en 4 casos, pero ninguno de ellos recibía estatinas cuando se produjo la RTA. En cuanto a las comorbilidades relevantes, 3 pacientes tenían diagnóstico previo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), uno había sido diagnosticado recientemente de enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) y otro fue sometido a trasplante renal debido a enfermedad renal crónica terminal secundaria a nefroangioesclerosis.

Siete pacientes (87,5%) habían sido tratados con levofloxacin y uno con ciprofloxacino, siendo la vía de administración en todos ellos oral. La indicación del tratamiento con FQ en la mitad de los casos fue por bronquitis aguda y en los restantes por exacerbaciones infecciosas de la enfermedad respiratoria de base (EPOC/EPID). La media de duración del tratamiento con FQ fue $6,16 \pm 2,4$ días, mientras que el tiempo medio desde el inicio del fármaco hasta el diagnóstico de la RTA fue de $19,25 \pm 14,83$ días. En 7 casos la rotura fue espontánea, mientras que en un paciente se asoció con traumatismo de baja intensidad. La RTA fue completa en 7 casos, requiriéndose reparación quirúrgica en todos (incluido uno de rotura parcial), sin que presentaran recurrencias posteriores.

Al comparar las características de los pacientes con RTA que habían recibido tratamiento con FQ con los que no, se encontraron diferencias significativas respecto al antecedente de tabaquismo (62,5% vs. 2,8%; $p = 0,00$), tratamiento concomitante con glucocorticoides (50% vs. 5,6%; $p = 0,01$) y rotura de tipo espontáneo (87,5% vs. 25,8%; $p = 0,01$) en el grupo con FQ (tabla 1).

Discusión y conclusiones

Sobre la base de estudios poblacionales previos, se estima que los pacientes en tratamiento con FQ presentan 1,6-1,7 veces más riesgo de tendinopatía que la población general, siendo el tendón

Tabla 1
Comparación de las características de los pacientes con RTA con y sin tratamiento previo con FQ

Variable	Con tratamiento previo con fluoroquinolonas (n = 8)	Sin tratamiento previo con fluoroquinolonas (n = 36)	p valor
Edad media \pm desviación estándar (años)	77,37 \pm 9,54	70,13 \pm 8,3	0,48
Sexo			
Varones	6 (75%)	25 (69,4%)	0,75
Mujeres	2 (25%)	11 (30,6%)	
Tabaquismo	5 (62,5%)	1 (2,8%)	0,00
Tratamiento con glucocorticoides	4 (50%)	2 (5,6%)	0,01
Tratamiento con estatinas	0 (0%)	5 (13,9%)	0,26
Tipo de rotura			
Espontánea	7 (87,5%)	8 (25,8%)	0,01
Traumática	1 (12,5%)	23 (74,2%)	

de Aquiles la localización más frecuente (tasa de incidencia ajustada para RTA 3,14)^{5,6}. En los casos y las series publicados, el tiempo desde el inicio del tratamiento con FQ hasta la aparición de la RTA es variable, con una mediana de tiempo de 6 días⁷, pero se han descrito incluso tras algunas horas del inicio del fármaco hasta 6 meses después de su retirada⁸. El riesgo de desarrollar RTA es 3 veces mayor dentro de los primeros 90 días desde el inicio del tratamiento con FQ⁹. En nuestra serie, el tiempo medio desde el inicio del fármaco hasta el diagnóstico de la RTA fue de 19 días, siendo cercano al período de 16 días encontrado en el estudio caso-control de Corrao et al. en población del norte de Italia⁵.

Los factores de riesgo que han sido asociados con el desarrollo de RTA durante el tratamiento con FQ incluyen la edad mayor de 60 años, sexo masculino, tratamiento crónico con glucocorticoides, enfermedad renal crónica y trasplante de órganos (riñón, pulmón y corazón)¹⁰. Aunque el diseño de nuestro estudio no permite establecer relaciones causales entre uso de FQ y otros factores de riesgo y el desarrollo de RTA, ni tampoco sobre la posibilidad de potenciación del efecto de las FQ con otros posibles factores de riesgo, como glucocorticoides o tabaquismo, se observaron asociaciones similares a las descritas en estudios previos. En nuestra serie, el número de varones fue significativamente mayor en el grupo tratado con FQ y hasta la mitad de los casos recibían concomitantemente glucocorticoides, porcentaje superior al descrito en otras series en las que la tasa de tratamiento con estos fármacos van del 15 al 20%^{5,11}, en probable relación con nuestra mayor frecuencia de pacientes con enfermedad respiratoria de base y corticoterapia crónica inhalada/sistémica. A pesar de que el trasplante de órganos es un factor claramente relacionado con la RTA asociada con FQ, solo un caso en nuestra serie había recibido un trasplante renal, siendo este tipo de trasplante en el que se ha descrito este evento adverso con mayor frecuencia (incidencia en población receptora de trasplante renal: 12,2-15,6%)¹². Las estatinas han sido también asociadas con el desarrollo de tendinopatía y se ha argumentado que su uso concomitante con FQ podría potenciar este riesgo¹³, pero ninguno de los casos de nuestra serie había recibido simultáneamente estos fármacos y en el estudio de casos y controles anidados en población británica de Morales et al. no se encontró correlación entre el uso concomitante de estatinas y el desarrollo de RTA asociada con FQ⁶. Otras variables relacionadas con la aparición de tendinopatía y cuyo riesgo podría verse aumentado con el uso de FQ, pero que no fueron estudiadas en nuestra población, son la obesidad, la diabetes mellitus, la dislipidemia, el hiperparatiroidismo y los trastornos musculoesqueléticos de base^{5,12,14}. Por otro lado, encontramos un mayor número de fumadores entre los pacientes que habían recibido FQ, dato que coincide con estudios previos en los que el tabaquismo actual (pero no el antecedente de exfumador) se asocia con un incremento de RTA asociada con estos fármacos⁶.

A pesar de que Seeger et al. no encontraron diferencia en el riesgo de desarrollar RTA asociada a FQ comparando diferentes fármacos de esta familia en un estudio en población norteamericana, que incluyó 947 casos de RTA y 18.940 controles¹⁴; otros estudios, como los de van der Linden et al.¹¹ y Hori et al.¹⁵, encontraron un mayor riesgo de RTA en pacientes que recibieron ofloxacino respecto a otros tipo de FQ, y que esta asociación era dependiente de la dosis. Sin embargo, en la literatura, al igual que en nuestra serie, la mayoría de los casos descritos han ocurrido en pacientes tratados con ciprofloxacino⁷ y en las publicaciones más recientes por levofloxacino⁸, probablemente debido al uso cada vez más extendido de este último fármaco².

Las FQ se prescriben comúnmente para el tratamiento de infecciones que afectan a los tractos respiratorio, genitourinario y

gastrointestinal, siendo el primer grupo la principal causa de indicación de tratamiento con estos fármacos en nuestra serie. Sin embargo, existen otras alternativas de tratamiento antibiótico que podrían ser consideradas en individuos con alto riesgo de RTA, ya que esta condición suele requerir tratamiento quirúrgico, como se evidencia en nuestro estudio, en el que 100% de los casos requirieron reparación quirúrgica de la rotura, lo que puede asociarse con una importante morbilidad y discapacidad funcional. Por ello es aconsejable identificar la presencia de los factores de riesgo antes mencionados y reconocer tempranamente los síntomas de tendinopatía en estos pacientes.

En conclusión, la descripción de nuestra serie apoya la preocupación emergente expresada por los sistemas de farmacovigilancia sobre las reacciones adversas musculoesqueléticas debidas al uso de FQ y específicamente la tendinopatía y la RTA, por lo que se debería realizar una adecuada evaluación relación riesgo-beneficio del uso de estos fármacos en pacientes mayores de 60 años con factores de riesgo concomitantes y reservarlos en casos de infecciones leves o autolimitadas o cuando existan otras alternativas de tratamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Daneman N, Lu H, Redelmeier D. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: A longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2015;5:e010077.
- Bidell M, Lodise T. Fluoroquinolone-associated tendinopathy: Does levofloxacin pose the greatest risk? *Pharmacotherapy*. 2016;36:679–93.
- Williams RJ 3rd, Attia E, Wickiewicz TL, Hannafin JA. The effect of ciprofloxacin on tendon, paratenon, and capsular fibroblast metabolism. *Am J Sports Med*. 2000;28:364–9.
- Tan Y, Lu K, Deng Y, Cao H, Chen B, Wang H, et al. The effects of levofloxacin on rabbit fibroblast-like synoviocytes in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012;265:175–80.
- Corrao G, Zambon A, Bertù L, Mauri A, Paleari V, Rossi C, et al. Evidence of tendinitis provoked by fluoroquinolone treatment: A case-control study. *Drug Saf*. 2006;29:889–96.
- Morales DR, Slatery J, Pacurariu A, Pinheiro L, McGettigan P, Kurz X. Relative and absolute risk of tendon rupture with fluoroquinolone and concomitant fluoroquinolone/corticosteroid therapy: Population-based nested case-control study. *Clin Drug Investig*. 2019;39:205–13.
- Akali A, Niranjan N. Management of bilateral Achilles tendon rupture associated with ciprofloxacin: A review and case presentation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61:830–4.
- Fernández-Cuadros ME, Casique-Bocanegra LO, Albaladejo-Florín MJ, Gómez-Dueñas S, Ramos-Gonzalez C, Pérez-Moro OS. Bilateral levofloxacin-induced achilles tendon rupture: An uncommon case report and review of the literature. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2019;12:1–5.
- 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.
- Stephenson A, Wu W, Cortes D, Rochon P. Tendon injury and fluoroquinolone use: A systematic review. *Drug Safety*. 2013;36:709–21.
- Van der Linden P, Sturkenboom MC, Herings RM, Leufkens HM, Rowlands S, Stricker BH. Increased risk of Achilles tendon rupture with quinolone antibacterial use, especially in elderly patients taking oral corticosteroids. *Arch Intern Med*. 2003;163:1801–7.
- Muzi F, Gravante G, Tati E, Tati G. Fluoroquinolones-induced tendinitis and tendon rupture in kidney transplant recipients: 2 cases and a review of the literature. *Transplant Proc*. 2007;39:1673–5.
- Deren ME, Klinge SA, Mukand NH, Mukand JA. Tendinopathy and tendon rupture associated with statins. *JBJS Rev*. 2016;4:e4.
- Seeger J, West WA, Fife D, Noel GJ, Johnson LN, Walker AM. Achilles tendon rupture and its association with fluoroquinolone antibiotics and other potential risk factors in a managed care population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15:784–92.
- Hori K, Yamakawa K, Yoshida N, Ohnishi K, Kawakami J. Detection of fluoroquinolone-induced tendon disorders using a hospital database in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21:886–9.