

## Levofloxacin y fibrilación auricular

L. Martín Méndez, M.J. García Sánchez, A.B. Melgar Borrego y R. Julián Vinals

Centro de Salud Dr. Castroviejo, Área V. Madrid. España.

El levofloxacin es una quinolona de tercera generación con actividad frente a patógenos atípicos y gramnegativos, incluida la *Pseudomonas aeruginosa*. Se considera superior a otras de su misma clase frente a gramnegativos, lo que permite su uso en gran variedad de infecciones sistémicas.

Se conocen numerosos efectos adversos relacionados con las quinolonas, tales como alteraciones en el cartilago de conjunción, fototoxicidad, rotura tendinosa, cuadros neurológicos, gastrointestinales, arritmias, etc.

Se expone el caso de una mujer sana de 53 años, que tras la ingesta de 500 mg de levofloxacin cada 6 horas durante dos días, presentó una hepatitis medicamentosa y una fibrilación auricular que remitieron tras abandonar la administración de dicho fármaco.

La génesis de arritmias con la ingesta de quinolonas es bien conocida, en particular la prolongación del intervalo QT, que puede derivar en arritmias ventriculares. Por este motivo diversos autores desaconsejan esta familia de antibióticos en pacientes de riesgo.

*Palabras clave:* levofloxacin, fibrilación auricular, arritmia.

Levofloxacin is a third generation quinolone that acts against Gram-negative pathogens and atypical bacteria, including *Pseudomonas aeruginosa*. Since levofloxacin is more powerful against Gram-negative bacteria than similar drugs it is recommended for a large variety of systemic infections.

Numerous side effects of the quinolones are known. They include cartilage alterations, phototoxicity, tendinous rupture, neurologic dysfunction, gastrointestinal symptoms and arrhythmia.

The case of a 53 year-old woman who developed drug-induced hepatitis and atrial fibrillation after the administration of levofloxacin 500 mg every 6 hours is presented. All side effects disappeared upon withdrawal of the drug.

The development of arrhythmias associated with the administration of quinolones is well documented, especially the enlargement of the QT interval, which may result in ventricular arrhythmia. For this reason many authors advise against the use of quinolones in risk patients.

*Key words:* levofloxacin, atrial fibrillation, arrhythmia.

### INTRODUCCIÓN

Levofloxacin es una quinolona de tercera generación de amplio espectro, indicada en patología infecciosa broncopulmonar, urinaria, otorrinolaringológica (ORL), ósea, etc., siendo al mismo tiempo una buena alternativa antibiótica en pacientes con alergia a betalactámicos. Su uso está extendido tanto a nivel hospitalario como extrahospitalario.

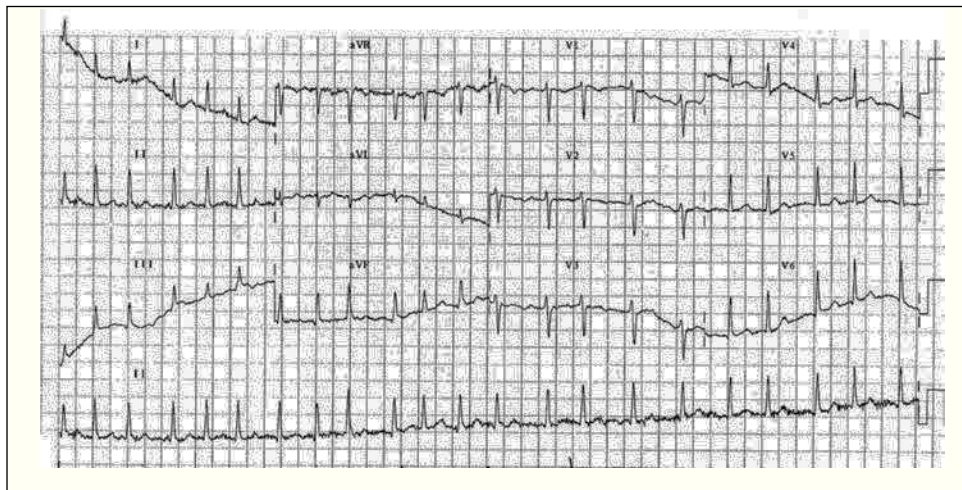
Es conocida la asociación de las quinolonas a la génesis de arritmias. Se expone el caso de una paciente que presentó una fibrilación auricular (FA) en relación a la administración de levofloxacin.

Correspondencia: L. Martín Méndez.  
C/ Jaras 49.  
28230 Las Rozas. Madrid. España.  
Correo electrónico: lourdesmartinmendez@yahoo.es

Recibido el 10-07-06; aceptado para su publicación el 26-10-06.

### CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 53 años, fumadora de 40 paquetes/año, alérgica a betalactámicos y sulfamidas, sin enfermedad cardíaca subyacente ni otros antecedentes de interés, salvo una hipertrigliceridemia en estudio. A raíz de un cuadro de fiebre asociada a dolor pleurítico de cinco días de evolución, consulta de forma espontánea en un servicio de Urgencias hospitalarias, donde es diagnosticada de neumonía del lóbulo inferior izquierdo a la vista de los resultados de la radiología de tórax, analítica sanguínea y gasometría arterial basal. Se recomienda tratamiento ambulatorio con paracetamol 650 mg cada 6 horas y levofloxacin 500 mg cada 24 horas, que por confusión la paciente toma cada 6 horas, ingiriendo 8 comprimidos en dos días. En este momento la paciente acude al centro de salud y se detecta la equivocación en la dosificación de levofloxacin. En la anamnesis no destaca ningún otro hallazgo salvo los propios del cuadro respiratorio, con discreta disnea que había ido mejorando y supresión de la



**Figura 1.** Electrocardiograma que confirma la fibrilación auricular

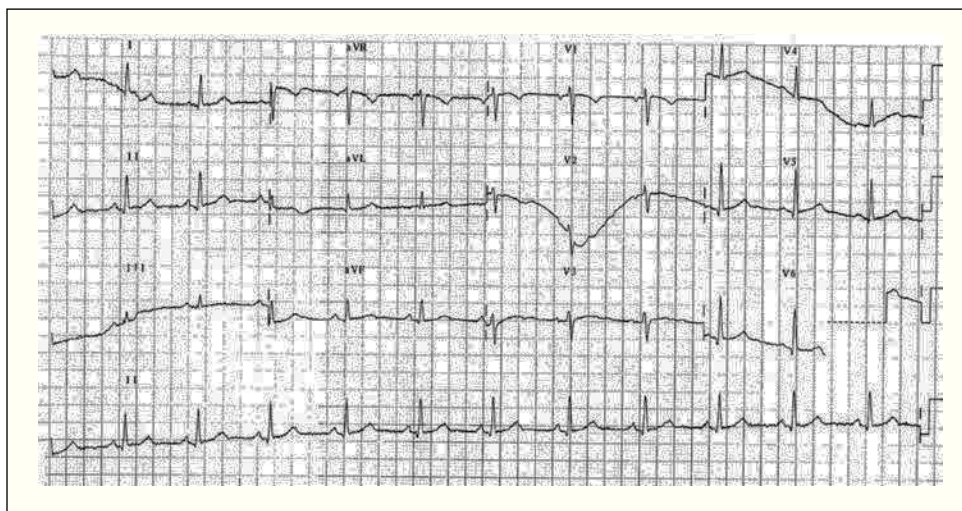
fiebre a las pocas horas del comienzo del tratamiento. En la exploración física llamó la atención la presencia de arritmia, sin signos de insuficiencia cardíaca, por lo que se realizó un electrocardiograma (ECG). En éste se descubre una FA a 140 lmp, por lo que la paciente es remitida al servicio de Urgencias hospitalarias correspondiente. En el hospital se confirma la FA (fig. 1), durante el ingreso la paciente presenta una crisis hipertensiva con cifras de 156/120 mmHg y aumento de las transaminasas, con GOT 243 UI/l, GPT 143 UI/l y GGT 313 UI/l. Tras tratamiento hospitalario es dada de alta con FA sin respuesta ventricular alterada (76 lpm), y tratamiento con acenocumarol y diltiazem. Una semana más tarde, en control realizado en el centro de salud, la paciente se encuentra asintomática, con tensión arterial (TA) 145/78 mmHg, las transaminasas han descendido (GOT 40 UI/l, GPT 97 UI/l y GGT 314 UI/l) y en el ECG se observa ritmo sinusal a 70 lpm (fig. 2). Durante todo el proceso la paciente no presenta clínica que pudiera estar en relación con la hepatitis medicamentosa, ni la arritmia. Se realiza estudio en cardiología de forma ambulatoria sin que se encuentre pato-

logía estructural cardíaca, con buen control de las cifras tensionales. Transcurridos dos meses la paciente continúa el tratamiento con acenocumarol y diltiazem por recomendación de Atención Especializada. Las transaminasas se normalizaron completamente en el transcurso de este tiempo.

## DISCUSIÓN

Las quinolonas son una amplia familia de antibióticos bactericidas que actúan inhibiendo enzimas indispensables para la síntesis del ADN (topoisomerasas). Tradicionalmente se han clasificado en generaciones (tabla 1), denominándose fluorquinolonas a partir de la segunda generación, por incorporar un átomo de flúor en su estructura, lo que les confiere mayor potencia y espectro de acción.

El levofloxacin es una quinolona de tercera generación con actividad frente a patógenos atípicos y gramnegativos, incluida la *Pseudomonas aeruginosa*. Posee escasa actividad frente a anaerobios, pero es superior a otras de su misma clase contra grampositivos. Se absorbe bien por vía oral, logrando buena biodisponibilidad, de tal forma que los ni-



**Figura 2.** Electrocardiograma en el que se observa ritmo sinusal a 70 pm.

**Tabla 1. Quinolonas**

Primera generación
Ácido nalidíxico
Ácido pipemídico
Segunda generación
Norfloxacino
Tercera generación
Ciprofloxacino
Ofloxacino
Levofloxacino
Cuarta generación
Moxifloxacino

veles en suero tras la toma oral son semejantes a los que se alcanzan en la administración intravenosa<sup>1</sup>. Se distribuye ampliamente por el organismo y se elimina fundamentalmente por vía renal, por lo que se recomienda ajustar la dosis con aclaramientos de creatinina por debajo de 50 ml/min.

El levofloxacino, al igual que otras quinolonas, puede presentar interacciones farmacológicas. Cuando es administrado junto a antiácidos, suplementos polivitamínicos, sucralfato y otros componentes que contienen cationes (aluminio, magnesio, calcio, hierro o zinc), la concentración sérica puede disminuir. Aumentan la actividad de warfarina, teofilina, cafeína y ciclosporina, y pueden incrementar el riesgo de convulsiones al administrarse junto a antiinflamatorios no esteroideos. Es necesario vigilar las cifras de glucosa en pacientes tratados con antidiabéticos orales o insulina, ya que pueden alterar el metabolismo hidrogenado<sup>2</sup>.

Las quinolonas, salvo excepciones, están contraindicadas en niños y embarazadas para evitar daños en el cartílago de conjunción<sup>3</sup>.

Los efectos secundarios más frecuentemente observados son gastrointestinales (tabla 2), neurológicos (tabla 3) y cutáneos<sup>3,4</sup>. Es sabido que las quinolonas producen fototoxicidad, aunque no se ha asociado este efecto secundario a levofloxacino.

En el caso clínico expuesto se produce un aumento de las transaminasas, que ha sido constatado por otros autores, al administrar levofloxacino a las dosis recomendadas (500 mg/12-24 horas)<sup>5,6</sup>. Este aumento suele ser moderado y transitorio, aunque no debemos olvidar que esta paciente ingirió dosis superiores a las terapéuticas.

Es conocida la posibilidad de generar arritmias<sup>7-12</sup> en esta familia de antibióticos. Esto es debido a que producen prolongación del intervalo QT, lo cual puede derivar en *torsade de pointes*, taquicardia ventricular o fibrilación

**Tabla 2. Efectos adversos gastrointestinales**

Náuseas
Vómitos
Diarrea
Dolor abdominal

**Tabla 3. Efectos adversos en el sistema nervioso central**

Cefalea
Vértigo
Mareos
Somnolencia
Parestesias
Confusión
Insomnio
Fatiga
Agitación
Temblores
Crisis convulsivas
Delirio

ventricular<sup>13</sup>. Por este motivo, diversos autores desaconsejan su uso en pacientes de riesgo elevado<sup>9,10</sup>. No hemos encontrado casos de FA en la literatura consultada. Se ha descrito el caso de una crisis hipertensiva asociada a alargamiento del intervalo QT y bloqueo de rama izquierda, tras la toma de moxifloxacino<sup>14</sup>. Estos efectos desaparecieron con la supresión del fármaco. En nuestro caso, la FA se mantuvo al menos una semana, pero la crisis hipertensiva desapareció en las primeras horas.

Las fluorquinolonas pueden producir rotura total o parcial de tendones, especialmente el tendón de Aquiles que suele afectarse de forma bilateral. Aunque es infrecuente, este efecto adverso se ha observado en ancianos con insuficiencia renal tratados concomitantemente con corticoides<sup>15</sup>. El levofloxacino es la quinolona que se asocia más frecuentemente a esta complicación<sup>16</sup>.

Hay descritos otros cuadros que si bien son menos frecuentes, se asocian al tratamiento con levofloxacino: anemia hemolítica autoinmune<sup>17</sup>, prolongación del tiempo de protrombina<sup>18</sup>, rabdomiólisis<sup>19</sup>, trastornos psiquiátricos<sup>20-22</sup> como psicosis y alteración de la conducta.

Tras todo lo expuesto, algunos autores recomiendan el uso de levofloxacino en infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad e infecciones del tracto urinario, como tratamiento empírico en zonas de alta resistencia a *Streptococcus pneumoniae*, a pesar del mayor coste que supone en comparación con otras alternativas como son la amoxicilina, eritromicina o cefalosporinas de segunda generación<sup>21</sup>. No hay que olvidar el papel que desempeña este fármaco a la hora de elegir un antibiótico en pacientes alérgicos a betalactámicos, como en el caso expuesto.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alós JI. Quinolonas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:261-8.
- Friedrich LV, Dougherty R. Fatal hypoglycemia associated with levofloxacin. *Pharmacotherapy*. 2004;24:1807-12.
- Stahlmann R. Clinical toxicological aspects of fluoroquinolones. *Toxicol Lett*. 2002;127:269-77.
- Norrbj SR. Levofloxacin. *Expert Opin Pharmacother*. 1999;1:109-19.
- Airey K, Koller E. Acute hepatitis associated with levofloxacin in patient with renal insufficiency. *CMAJ*. 2003;169:755.
- Schwalm JD, Lee CH. Acute hepatitis associated with oral levofloxacin therapy in a hemodialysis patient. *CMAJ*. 2003;168:847-8.

7. Noel GJ, Goodman DB, Chien S, Solanki B, Padmanabhan M, Natarajan J. Measuring the effects of supratherapeutic doses of levofloxacin on healthy volunteers using four methods of QT correction and periodic and continuous ECG recordings. *J Clin Pharmacol*. 2004;44:464-73.
8. Akita M, Shibasaki Y, Izumi M, Hiratsuka K, Sakai T, Kurosawa T, et al. Comparative assessment of prurifloxacin, sparfloxacin, gatifloxacin and levofloxacin in the rabbit model of proarrhythmia. *Journal Toxicological Sciences*. 2004;29:63-71.
9. Owens RC, Ambrose PG. Torsade de pointes associated with fluoroquinolones. *Pharmacotherapy*. 2002;22:663-72.
10. Frothingham R. Rates of torsade de pointes associated with ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin. *Pharmacotherapy*. 2002;22:663-8.
11. Amankwa K, Krishnan SC, Tisdale JE. Torsade de pointes with fluoroquinolones: importance of concomitant risk factors. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75:242-7.
12. Iannini PB. Cardiotoxicity of macrolides, ketolides and fluoroquinolones that prolong the QTc interval. *Expert Opin Drug Saf*. 2002; 1:121-8.
13. Chiba K, Sugiyama A, Satoh Y, Shiina H, Hashimoto K. Proarrhythmic effects of fluoroquinolone antibacterial agents: in vivo effects as physiologic substrate for torsades. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2000; 169:8-16.
14. García JS, Stiefel P, Vallejo I, Carneado J. Crisis hipertensiva y bloqueo transitorio de rama izquierda con prolongación del intervalo QT asociados a moxifloxacin. *Med Clin*. 2001;117:198-9.
15. Vergara I. Afectación musculotendinosa secundaria a levofloxacin: revisión a propósito de un caso. *Aten Primaria*. 2004;33:104.
16. Levofloxacin-induced tendon rupture: a case report and review of the literature. *Ann Board Farm Pract*. 2003;26:458-60.
17. Oh YR, Carr-López SM, Probasco JM, Crawley PG. Levofloxacin-induced autoimmune haemolytic anemia. *Ann Pharmacother*. 2003; 37:1010-3.
18. Psarros T, Trammell T, Morrill K, Giller C, Morgan H, Allen B. Abnormal coagulation studies associated with levofloxacin. Report of three cases. *J Neurosurg*. 2004;100:710-2.
19. Hsiao SH, Chang CM, Tsao CJ, Lee YY, Hsu MY, Wu TJ. Acute rhabdomyolysis associated with ofloxacin/levofloxacin therapy. *Ann Pharmacother*. 2005;39:146-9.
20. Garro P, Armengol S, Velasco P, Espinosa LI, Sagalés M. Levofloxacin and conduct disorder in a patient admitted to the Intensive Care Unit. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2000;18:529.
21. Pedrós A, Gómez JE, Navarro LA, Tomás A. Levofloxacin and acute confusional syndrome. *Med Clin*. 2002;119:36-9.
22. Hall CE, Keegan H, Rogstad KE. Psychiatric side effects of ofloxacin used in the treatment of pelvic inflammatory disease. *Int STD AIDS*. 2003;14:636-7.