

CARTAS AL DIRECTOR

Toxicidad de las quinolonas

Sr. Director: Tras la publicación en su revista de mi artículo "Nuevas quinolonas"¹, y debido a los acontecimientos producidos con posterioridad a la elaboración del mismo, creo conveniente hacer algunas consideraciones. El día 10 de junio de 1999, el Comité Europeo de Especialidades Farmacéuticas decidió la suspensión en la Unión Europea de la comercialización de trovafloxacin, tanto en su forma oral como intravenosa, tras ser informado de la aparición de 140 casos de daño hepático grave, incluyendo 8 pacientes que murieron o precisaron trasplante hepático. La aparición de la toxicidad hepática varió considerablemente desde el comienzo del tratamiento, entre 1 y 60 días, el 35% de los casos se acompañaron de reacciones de hipersensibilidad (exantema cutáneo, edema facial, artralgias, etc.), y el desarrollo y grado de severidad de la misma era impredecible². Sí que pareció existir un mayor riesgo de toxicidad grave en casos de tratamiento prolongados (más de 2 semanas) y en retratamientos. Los problemas hepáticos severos del antibiótico fueron una sorpresa, de tal forma que no fueron recogidos siquiera en revisiones de la toxicidad de las fluoroquinolonas publicadas pocos meses antes de su suspensión³.

La decisión de su retirada de Europa no ha sido adoptada en los Estados Unidos, donde el fármaco sigue siendo utilizado en el ámbito hospitalario, reservándose para casos graves y con monitorización de la bioquímica hepática. En la decisión americana de mantener el fármaco pesaron, sin duda, sus innegables virtudes farmacológicas y de espectro antibacteriano, así como los 2 millones y medio de prescripciones en poco más de un año registradas en ese país, concluyendo que la relación riesgo/beneficio aconsejaba mantener el fármaco para algunos casos. Hay que recordar en este punto que fármacos ampliamente empleados por décadas como la eritromicina producen toxicidad hepatocelular, colostasis o fallo hepático fulminante, en una frecuencia estimada de 0,4-2/10.000⁴.

Aunque en la revisión citada¹ se hacía especial hincapié en la necesidad de seleccionar cuidadosamente el empleo de las nuevas quinolonas y evitar su uso masivo, tanto en el medio hospitalario como, y de manera especial, en el ambulatorio, la alarma generada tras la retirada de trovafloxacin por toxicidad hepática ha podido causar recelos a la

hora de prescribir el resto de quinolonas recientemente comercializadas o de próxima aparición en el mercado. Aunque las quinolonas tienen efectos potencialmente tóxicos comunes, como su acción nociva sobre los cartílagos de crecimiento o las tendinitis, la toxicidad de las fluoroquinolonas no es igual para todas. Por ejemplo, sparfloxacin y lomefloxacin tienen una fototoxicidad que hace prácticamente inviable su comercialización en nuestro país, pero no ocurre ni mucho menos lo mismo con el resto. Sparfloxacin y grepafloxacin pueden ocasionar trastornos en el espacio QT del ECG, pero difícilmente las otras. En la tabla I podemos apreciar un resumen de los potenciales efectos tóxicos de las fluoroquinolonas⁵.

En cuanto a su capacidad para producir daño hepático, estos fármacos varían considerablemente en función, fundamentalmente, de sus vías de metabolización y excreción, que difieren mucho de unos a otros. Como se decía en el artículo de referencia¹, trovafloxacin y grepafloxacin se metabolizan en el hígado y se eliminan por heces (trovafloxacin sólo lo hace por orina en un tercio parte de su dosis). Levofloxacin tiene, en cambio, una excreción renal del 80-90%. Moxifloxacin tiene una eliminación mixta, pero con una considerable menor metabolización hepática que trovafloxacin⁵. Difícil parece, pues, que se produzcan nuevas sorpresas desagradables en cuanto a hepatotoxicidad, aunque es evidente que sólo el empleo de estos fármacos despejará todas las dudas sobre su perfil de seguridad. Por ejemplo, aunque se han publicado 4 casos de fallo hepático fulminante, 2 de ellos mortales, atribuidos a ciprofloxacin, los millones de tratamientos empleados en estos últimos 15 años en el mundo avalan su seguridad al respecto.

Por último, y dada la inminente comercialización de moxifloxacin en España, y puesto que fue tratado de forma marginal en el artículo de referencia, querría destacar que se trata de una fluoroquinolona especialmente potente frente a *S. pneumoniae* y con buena actividad frente otros grampositivos (*S. aureus*), a otros patógenos respiratorios gramnegativos muy prevalentes en la comunidad (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*) y otros (*E. coli*, *K. pneumoniae*). Como ocurre con el resto de las nuevas fluoroquinolonas, es muy activo frente a bacterias atípicas y *Legionella* spp. Su espectro incluye también anaerobios, por lo que se considera de cuarta generación. Como levofloxacin, también es activo frente a micobacterias. Su dosificación es de 400

mg en una sola dosis diaria, por vía oral o intravenosa⁶.

Al igual que debemos evitar (y aconsejar evitar) el uso indiscriminado de las nuevas fluoroquinolonas, no debemos renunciar a la utilización responsable de las mismas, en especial en infecciones importantes de *S. pneumoniae* resistente a penicilina y macrólidos y en los pacientes alérgicos a betalactámicos.

S. Bello Drona
Servicio de Neumología.
Hospital Miguel Servet. Zaragoza.

1. Bello Drona S. Nuevas quinolonas. Arch Bronconeumol 1999; 35 (Supl 3): 70-76.
2. The European Agency for the Evaluation of Medical Products. Human Medicines Evaluation Unit. Public statement on Trovan/Trovan IV/Turvel/Turvel IV (trovafloxacin/alatrofloxacin). Serious, severe and unpredictable liver injuries. EMEA 1999; 15770: 1-3.
3. Lipsky BA, Baker CA. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. Clin Infect Dis 1999; 28: 352-364.
4. Vial T, Biour M, Descotes J, Trepo C. Antibiotic-associated hepatitis: update from 1990. Ann Pharmacother 1997; 31: 204-220.
5. Ball AP. Fluoroquinolone safety and tolerability. First International Moxifloxacin Symposium, 18-20 february, 1999. Berlín, Alemania.
6. Balfour JA, Wiseman LR. Moxifloxacin. Drugs 1999, 57: 363-373.

Linfangioleiomiomatosis pulmonar asociada a epilepsia. ¿Un paso más hacia la esclerosis tuberosa?

Sr. Director: La linfangioleiomiomatosis pulmonar (LAM) es una rara enfermedad intersticial de etiología desconocida que afecta a mujeres en edad fértil y que está suscitando un creciente interés¹, en especial por su relación con la esclerosis tuberosa (ET)²⁻⁴. Presentamos un caso de LAM en una paciente con epilepsia, que aparece asociada a una probable inmunodeficiencia del tipo variable común.

Mujer de 44 años con tos seca y disnea de esfuerzo de carácter progresivo de 2 meses de evolución. Fumadora de 12 paquetes/año, diagnosticada de epilepsia 15 meses antes de su ingreso. Sin antecedentes familiares de interés y con dos hijos sanos. En la exploración física presentaba taquipnea y crepitanes bibasales. Su hemoglobina era de 11,3 g/dl y tenía linfopenia (6%) con leucocitos normales. Las proteínas totales eran de 4,9 g/dl, con una albúmina de 3,3 g/dl y una hipogammaglobulinemia a expensas de la IgG (255 mg/dl). La gasometría arterial basal objetivaba: pH 7,46, PO₂ 49, PCO₂ 26, con un gradiente alveoloarterial de oxígeno de 67. En la radiografía de tórax encontramos un patrón intersticial reticulonodular de predominio en bases con signos de hiperinsuflación pulmonar. La TAC de alta resolución confirmó los hallazgos, evidenciando numerosas lesiones quísticas de pared fina y tamaño diverso. El estudio funcional respira-

TABLA I
Tipos de efectos potencialmente tóxicos de las fluoroquinolonas⁵

| Efectos | Agentes implicados |
|---|---|
| Erosiones de los cartílagos de conjunción | Todos |
| Tendinitis grave | Todos |
| Fototoxicidad | Sparfloxacin, lomefloxacin, clinafloxacin |
| Fotocarcinogenicidad | Lomefloxacin |
| Síndrome hemolítico-urémico | Temafoxacin (no comercializado) |
| Alteraciones del sistema nervioso central | Ofloxacin, trovafloxacin |
| Alteraciones de la conducción cardíaca | Sparfloxacin, grepafloxacin |
| Síndrome hepático | Todos, en especial trovafloxacin |