

## CARTAS AL DIRECTOR

### Toxicidad de las quinolonas

**Sr. Director:** Tras la publicación en su revista de mi artículo "Nuevas quinolonas"<sup>1</sup>, 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 impredecible<sup>2</sup>. 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 suspensión<sup>3</sup>.

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 0,4-2/10.000<sup>4</sup>.

Aunque en la revisión citada<sup>1</sup> 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 fluoroquinolonas<sup>5</sup>.

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 referencia<sup>1</sup>, 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 trovafloxacin<sup>5</sup>. 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 intravenosa<sup>6</sup>.

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 interés<sup>1</sup>, en especial por su relación con la esclerosis tuberosa (ET)<sup>2-4</sup>. 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, PO<sub>2</sub> 49, PCO<sub>2</sub> 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 fluoroquinolonas<sup>5</sup>

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

torio presentó datos de obstrucción con atrapamiento aéreo: FVC 3.600 ml (110%), FEV<sub>1</sub> 2.360 ml (84%), FEV<sub>1</sub>/FVC 80% del teórico, TLC 121%, RV 141% y RV/TLC 114%; así como una difusión muy disminuida: TLCO<sub>SB</sub> 45%, TLCO/VA 27%. La broncoscopia con biopsia transbronquial reveló datos sugestivos de linfangioleiomiomatosis pulmonar. Se inició tratamiento con oxigenoterapia y progesterona vía parenteral (400 mg/mes), y se decidió remitirla al centro de referencia para valoración de trasplante pulmonar. En dicho centro se realizó biopsia pulmonar abierta que confirmó el diagnóstico. Tras la cirugía, presentó derrame pleural con características de quilotórax. Un año después la paciente fue trasplantada.

La afectación pulmonar en la ET fue descrita a principios de siglo, más tarde<sup>5</sup>, por su similitud, se empezó a comparar la ET con afectación pulmonar y la LAM, considerando que quizá la LAM pudiera ser una forma frustrada de ET. Recientemente, en una serie de 9 pacientes con afectación pulmonar en el seno de la ET<sup>6</sup>, se demuestra que la afectación pulmonar es indistinguible de la LAM, afirmándose que ambos procesos están relacionados etiológicamente y recomendándose hacer *screening* de ET ante un caso de LAM.

Nuestra paciente presentaba una epilepsia y una LAM junto con datos de afectación inmunológica humoral y celular sugestiva de inmunodeficiencia variable común, que no pudo ser estudiada en profundidad, constituyendo el primer caso en que ambas entidades estarían asociadas. La epilepsia es una de las formas más frecuentes de inicio de la ET con afectación pulmonar<sup>6</sup>. Las últimas revisiones sobre la LAM<sup>3-4</sup> hacen especial referencia a su relación con ET, principalmente desde que se han identificado de los genes responsables de la ET, y sobre todo cuando estas anomalías genéticas también se han observado en angiomiolipomas y ganglios linfáticos retroperitoneales de mujeres con LAM.

En este caso, no hay suficientes datos para poder hablar de ET, aunque la presencia de epilepsia hace atractiva esta idea, y por ello hubiera sido interesante haber realizado un estudio genético en esta paciente (que no tiene otros signos de la enfermedad). Sería útil crear un registro nacional de este tipo de enfermedades "raras", al igual que otros países, que nos permitiera conocer más datos de esta enfermedad, y también centralizar algunos estudios, como los genéticos, que ayudarían a responder algunas cuestiones como la que nosotros nos planteamos con este caso.

**A. Martínez, J.L. Calpe y A. Simón\***  
Servicios de Neumología y \*Anatomía Patológica. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante.

1. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymphangiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 527-533.
2. Sullivan EJ. Lymphangiomyomatosis. A review. *Chest* 1998; 114: 1689-1703.
3. Johnson S. Lymphangiomyomatosis: clinical features, management and basic mechanisms. *Thorax* 1999; 54: 254-264.

4. Lana R, Sánchez-Alarcos JMF, Martínez-Cruz R, Calle M, Álvarez-Sala JR. Linfangioleiomiomatosis y esclerosis tuberosa: ¿una asociación casual o causal? *Arch Bronconeumol* 1999; 34: 463-465.
5. Valensi QJ. Pulmonary lymphangiomyoma, a probable forme frust of tuberous sclerosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 1411-1415.
6. Castro M, Shepherd CW, Gómez MR, Lie JT, Ryu JH. Pulmonary tuberous sclerosis. *Chest* 1995; 107: 189-195.

### Derrame pleural tuberculoso bilateral e infección por el VIH

**Sr. Director:** La infección por el VIH ha modificado la epidemiología, etiopatogenia, y características clínicas de la tuberculosis, incluyendo la tuberculosis pleural<sup>1,2</sup>. Se ha sugerido que los pacientes con esta enfermedad tienden a desarrollar una tuberculosis pleural en estadios tempranos de inmunosupresión<sup>2</sup>. Presentamos una paciente con una infección por VIH grupo C3, que desarrolló un derrame pleural bilateral de etiología tuberculosa.

Mujer de 32 años, con antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral (ADVP), e infección por VIH (última determinación de linfocitos CD4: 81/μl). Consultó por fiebre, tos productiva y dolor pleurítico izquierdo de 2 semanas de evolución. La radiografía de tórax evidenció un derrame pleural izquierdo. Se realizó una toracocentesis, obteniéndose un líquido serohemático y encontrándose en el análisis bioquímico 6.750 células/μl (predominio de polimorfonucleares), glucosa 69 mg/dl, proteínas 6,2 g/dl, LDH 530 U/l y hemáties 6.550/ l. La citología del líquido pleural evidenció una inflamación subaguda. La baciloscopia y el cultivo de rutina fueron negativos. Ante la sospecha de un derrame pleural metanuemónico se instauró tratamiento con cefuroxima, con discreta mejoría clínica inicial. Una semana después la paciente presentó dolor torácico pleurítico en el hemitórax derecho. Se repitió la radiografía de tórax, observándose un derrame pleural en esa localización. La toracocentesis derecha reveló un líquido seroso y en su análisis se evidenciaron los siguientes resultados: 1.230 células/μl (predominio de mononucleares), glucosa 21 mg/dl, proteínas 6,5 g/dl y LDH 1.596 U/l. La citología demostró una inflamación subaguda, y la baciloscopia y el cultivo de rutina también fueron negativos. La determinación de ADA fue de 85 U/l en el derrame izquierdo y de 118 U/l en el derecho. Los cultivos de Löwenstein fueron positivos para *Mycobacterium tuberculosis* en ambas muestras. Se instauró un tratamiento tuberculostático con 4 fármacos (2HRZE + 7HR), con mejoría clínica. Dos meses después la enferma acudió a revisión, encontrándose asintomática desde el punto de vista respiratorio. La paciente no ha acudido a controles posteriores.

La tuberculosis es una enfermedad frecuentemente asociada a la infección por VIH. En España, un 22-24% de las personas con

tuberculosis está coinfectado por este virus, siendo el grupo más afectado el de los ADVP<sup>3</sup>. Esta enfermedad presenta características distintivas en los pacientes VIH-positivos, en comparación con los VIH-negativos. Entre ellas destacan su presentación a menor edad, la presencia de patrones radiológicos rápidamente progresivos con infiltrados pulmonares difusos y la mayor frecuencia de manifestaciones extrapulmonares<sup>4</sup>. En relación con la tuberculosis pleural, su incidencia oscila entre el 8 y el 29% según las series, con una distribución semejante entre la población VIH positiva y negativa<sup>1,2,4</sup>. En trabajos previos<sup>4,5</sup> se ha observado que la tuberculosis pleural en los pacientes infectados por el VIH se produce más frecuentemente cuando la cifra de linfocitos CD4 es superior a 200/μl, al contrario de lo que sucedió en nuestro caso. En un estudio reciente<sup>1</sup>, que analizaba las características de la tuberculosis pleural en pacientes VIH-positivos, se apreció que en todos los que tenían menos de 200 células CD4/μl, el cultivo era positivo para *Mycobacterium tuberculosis*. Así, podría hipotetizarse que estos enfermos tienen mayor dificultad para controlar la infección micobacteriana. Aunque las series publicadas no cuentan con un tamaño suficiente para determinar diferencias clínicas significativas entre los pacientes VIH-positivos y negativos, pueden establecerse rasgos distintivos. Así, los derrames pleurales tuberculosos en pacientes VIH-positivos tienden a afectar a personas de menor edad; suelen ser de mayor cuantía, probablemente debido a una mayor respuesta inflamatoria causada por la presencia de más gérmenes en el espacio pleural; suelen tener un menor número de linfocitos, con cierto predominio de neutrófilos en la citología, como se detectó en nuestra paciente en el derrame pleural izquierdo; tienen un mayor porcentaje de resultados positivos en las baciloscopias de esputo y líquido pleural, así como en el cultivo de los mismos, y presentan una menor proporción de granulomas y, por tanto, una menor rentabilidad diagnóstica en las biopsias pleurales<sup>1,2</sup>. La aparición de un derrame pleural tuberculoso bilateral es una circunstancia infrecuente. La incidencia publicada en enfermos VIH-positivos oscila entre un 10 y un 28%<sup>1,6</sup>, mientras que en los VIH-negativos varía entre menos de un 1 y un 6% según las series<sup>1,7</sup>. La mayor frecuencia de bilateralidad registrada en la población VIH-positiva probablemente puede explicarse por los motivos antes referidos. Tanto la mayor acumulación de microorganismos como la menor formación de granulomas, que son necesarios para contener la infección micobacteriana, pueden contribuir a la diseminación de la enfermedad.

A la vista de éste y otros trabajos, ante la presencia de derrame pleural bilateral en un paciente infectado por el VIH debemos incluir la posibilidad de una tuberculosis en la sospecha etiológica inicial. Llamamos la atención sobre la necesidad de realizar más estudios que permitan establecer la verdadera influencia del VIH sobre la tuberculosis pleural.

**G. Pérez Caballero<sup>a</sup>, B. Jara Chinarro<sup>b</sup> y J. de Miguel Díez<sup>b</sup>**  
Servicios de <sup>a</sup>Medicina Interna y <sup>b</sup>Neumología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid.