

TABLA 1

## Características clínicas e inmunológicas de los pacientes con anticuerpos anti-VHC positivos

	Paciente 1	Paciente 2
Sexo	Mujer	Mujer
Diagnóstico	SAF primario	SAF asociado a LES
Clínica	IAM, ACV, trombocitopenia	TVP, epilepsia
Perfil inmunológico		
Anticoagulante lúpico	–	+
Anticuerpos anticardiolipina	IgG++ IgM+++	IgG– IgM–
Anticuerpos anti- $\beta_2$ -glucoproteína I	IgG– IgM+	IgG– IgM–
Anticuerpos antiprotrombina	IgG+ IgM+++	IgG– IgM–

SAF: síndrome antifosfolípido; LES: lupus eritematoso sistémico; IAM: infarto agudo de miocardio; TVP: trombosis venosa profunda; ACV: accidente cerebrovascular.

aparición de estos anticuerpos. A la luz de estos datos, cabría preguntarse si el VHC desempeña un papel etiopatogénico en el desarrollo de anticuerpos antifosfolípidos y, por tanto, en la aparición del síndrome antifosfolípido (SAF).

Recientemente, analizamos de forma prospectiva<sup>2</sup> la prevalencia de infección por VHC en una serie de 88 pacientes (78 mujeres y 10 varones con una edad media de 39 años) con SAF (54 tenían un SAF primario y 34 asociado a lupus eritematoso sistémico). Sólo dos pacientes (2,2%) fueron positivos para los anticuerpos anti-VHC. Ninguno de los dos presentaba signos clínicos ni bioquímicos de enfermedad hepática. Tampoco se detectó el ácido ribonucleico del VHC en el suero de ninguno de ellos. En la tabla 1 se exponen las características clínicas e inmunológicas de ambos pacientes. La prevalencia de los anticuerpos anti-VHC en un grupo control de 200 donantes de sangre fue del 1%.

Por tanto, la prevalencia de los anticuerpos anti-VHC en pacientes con síndrome antifosfolípido es muy baja y, en todo caso, similar a la observada en los donantes de sangre en nuestra área. Además, la ausencia en el suero del ácido ribonucleico del VHC podría indicar infección pasada o la existencia de una viremia inferior a la sensibilidad de la técnica empleada (100 copias/ml). Aunque los anticuerpos antifosfolípidos se detectan con frecuencia en pacientes con infección crónica por VHC<sup>3</sup>, nuestros resultados indican que la prevalencia de los anticuerpos anti-VHC es similar en pacientes con SAF y en la población general, dato que se ha confirmado por otros autores<sup>4</sup>. Todo ello apunta, por tanto, a que el VHC no tiene un papel determinante en la etiopatogenia del SAF.

Gerard Espinosa,

Francisco José Muñoz-Rodríguez,  
Ricard Cervera y Josep Font

Unitat de Malalties Autoimmunes Sistémiques.  
Hospital Clínic. Barcelona. Institut d'Investigacions  
Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS).

G. Espinosa está subvencionado por la beca 1999 FI 00684 CIRIT (Generalitat de Catalunya) (1999/2000).

1. Romero Gómez M, López Lacomba D, García-Díaz E, Guitérrez R, Otero MA et al. Prevalencia y significado clínico de los anticuerpos antifosfolípidos en la hepatitis crónica por virus C. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 367-370.

2. Muñoz-Rodríguez FJ, Tassies D, Font J, Reverter JC, Cervera R, Sánchez-Tapias JM et al. Prevalen-

1. Muñoz-Rodríguez FJ, Tassies D, Font J, Reverter JC, Cervera R, Sánchez-Tapias JM et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with antiphospholipid syndrome. *J Hepatol* 1999; 30: 770-773.
2. Romero Gómez M, Melguizo I, Suárez E, López Lacomba D, Marchante I, Grande L et al. Interacción entre los anticuerpos antifosfolípidicos y la infección crónica por virus C. *Gastroenterol Hepatol* 1999; (Supl 1): 81.
3. Dalekos GN, Kistis KG, Boumba DS, Voulgari P, Zervou EK, Drosos AA et al. Increased incidence of anti-cardiolipin antibodies in patients with hepatitis C is not associated with aetiopathogenetic link to anti-phospholipid syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 67-74.
4. Mottaran E, Rolla R, Vay D, Parodi M. Oxidized phospholipid are the target of antiphospholipid antibodies associated with alcoholic liver disease. *Hepatology* 1999; 30: A435.
5. Farinati F, Cardin R, De Maria N, Della Libera G, Marafin C, Lecis E et al. Iron storage, lipid peroxidation and glutathione turnover in chronic anti-HCV positive hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 449-456.
6. Boya P, De la Pena A, Beloqui O, Larrea E, Conchillo M, Castelruiz Y et al. Antioxidant status and glutathione metabolism in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31: 808-814.
7. Chamley LW, Pattison NS, McKay EJ. Elution of anti-cardiolipin antibodies and their cofactor  $\beta_2$ -glycoprotein 1 from placentae of patients with a poor obstetric history. *J Reprod Immunol* 1993; 25: 209-220.

## Hemiasomatognosia izquierda probablemente inducida por imipenem

**Hemiasomatognosia; Imipenem.**

**Sr. Editor:** Coincidimos con los autores en que el virus de la hepatitis C no está implicado en la etiopatogenia del síndrome antifosfolípido<sup>1</sup>. En un estudio realizado en nuestra unidad, exploramos la existencia de infección por el virus C mediante serología (anti-VHC EIA-3) y detección de ARN-VHC (Amplicor-HCV-Monitor) en una serie de 27 pacientes con síndrome antifosfolípido y 37 pacientes con fenómenos trombóticos sin anticuerpos antifosfolípidos, encontrando infección por VHC en un único caso, lo que indica una prevalencia del 1,5%, similar a la detectada en la población general en nuestro medio. Además, a pesar de la detección de títulos altos de anticuerpos antifosfolípidos en la hepatitis C, esto no se asocia al desarrollo de fenómenos trombóticos<sup>2</sup>, probablemente relacionado con el hecho de que en más de la mitad de los casos los anticuerpos anticardiolípinas son independientes de anti- $\beta_2$ -glucoproteína I. No obstante, no se ha realizado ningún estudio longitudinal que realmente defina el riesgo de padecer trombosis en pacientes con títulos altos de anticuerpos. Por otro lado, como planteábamos en el artículo publicado en MEDICINA CLÍNICA, el significado clínico de la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en la hepatitis crónica por virus C está por dilucidar. Recientemente, se ha comunicado que los fosfolípidos oxidados<sup>4</sup> podrían ser la diana sobre la que actúan estos autoanticuerpos, lo que avalaría la hipótesis del papel patogénico de la interacción entre los anticuerpos antifosfolípidos y la lesión mediada por el estrés oxidativo<sup>5,6</sup> en la progresión de la hepatitis crónica por el virus C. La demostración por inmunohistoquímica de estos anticuerpos<sup>7</sup> en los diferentes estadios de la enfermedad hepática podría avalar esta hipótesis.

Manuel Romero Gómez

Unidad de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo.  
Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

La incidencia de crisis comiciales durante o después de la administración de imipenem oscila, según las series, entre el 0,2 y el 7,5%<sup>1,4</sup>. Los factores que favorecen su aparición son la presencia de alteraciones estructurales del sistema nervioso central (traumatismos craneoencefálicos, tumores, accidentes cerebrovasculares, meningitis), antecedentes de crisis comiciales, edad avanzada, insuficiencia renal (especialmente cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml/min), infección por *Pseudomonas aeruginosa* y la utilización de dosis de imipenem superiores a 50 mg/kg y día<sup>5</sup>. La combinación de una dosis excesiva de imipenem con la insuficiencia renal es el principal factor de riesgo de convulsiones con la utilización de dicho fármaco<sup>5</sup>. La dosis se considera excesiva cuando la dosis diaria excede en un 25% a la recomendada durante tres días consecutivos<sup>6</sup>. El tiempo promedio entre el inicio del tratamiento y la presentación de las convulsiones es de aproximadamente 7 días (intervalo, 1-29)<sup>1</sup>. La toxicidad neurológica vendría dada por una inhibición dependiente de la dosis de los receptores GABA-A<sup>7</sup>.

La crisis parcial simple con manifestación sensitiva, en forma de hemiasomatognosia, que presentó el paciente aquí referido se atribuyó al imipenem, por carecer de antecedentes de crisis comiciales y ser éste el único fármaco con potencial epileptógeno que recibía el enfermo, a pesar de no presentar ninguno de los factores de riesgo. El hecho de que el episodio cediera al retirar el imipenem, manteniendo el resto de fármacos, y que no haya reaparecido con posterioridad también iría a favor de esta hipótesis.

Javier Grau Cat, Montserrat Batlle,  
Jaume Coll-Cantí<sup>a</sup> y Josep Maria Ribera

Unitat de Trasplantament de Progenitors Hematopoiètics.  
Servicios de Hematología-Hemoterapia y <sup>a</sup>Neurología.  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.  
Universitat Autònoma de Barcelona.

Trabajo financiado en parte con la beca P.EF/99 de la Fundación Internacional José Carreras para la Lucha Contra la Leucemia.

1. Calandra GB, Brown KR, Grad LC, Ahonkhai VI, Wang C, Aziz MA. Review of adverse experiences and tolerability in the first 2516 patients treated with imipenem/cilastatin. *Am J Med* 1985; 78 (Supl 6A): 73-78.
2. Lane M, Kania O, Rapp RP. Seizures related to use of imipenem-cilastatin. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53: 1605-1606.
3. Tse CT, Vera FH, Desai DV. Seizure-like activity associated with imipenem-cilastatin. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21: 659-660.
4. Pestotnik S, Classen DC, Evans RS, Stevens LE, Burke JP. Prospective surveillance of imipenem-cilastatin use and associated seizures using a hospital information system. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 497-500.
5. Calandra GB, Lydick E, Carrigan J, Weiss L, Guess H. Factors predisposing to seizures in seriously ill infected patients receiving antibiotics: experience with imipenem/cilastatin. *Am J Med* 1988; 84: 911-918.
6. López-Gómez M, Mediavilla JD, Duro G, Bianchi JL. Convulsiones inducidas por imipenem en paciente HIV-positiva. *Enferm Infect Microbiol Clin* 1995; 13: 571.
7. Jin C, Jung I, Ku HJ, Yook J, Kim DH, Cho JH et al. Low convulsive activity of a new carbapenem antibiotic, DK-35C, as compared with existing congeners. *Toxicology* 1999; 138: 59-67.

### Eritema exudativo multiforme inducido por tetrazepam

**Sr. Editor:** El eritema exudativo multiforme es una enfermedad inflamatoria de la piel y/o mucosas, aguda y autolimitada, con tendencia a recidivar, cuya etiología principal, y más documentada es la infección por el virus del herpes simple. Otras causas recogidas son la infección por *Mycoplasma pneumoniae* y los medicamentos. Los fármacos más frecuentemente relacionados son las sulfamidas y sus derivados, los antiinflamatorios no esteroides (sobre todo fenilbutazona y derivados del oxicam), los anticonvulsivantes (barbitúricos, carbamacepina e hidantoína), el ácido acetilsalicílico, los antibióticos (penicilina y trimetropim-sulfametoaxazol), el alopurinol, etc. Las benzodiacepinas han sido reconocidas como causas de reacciones medicamentosas cutáneas, pero en muy pocos casos como causa de eritema exudativo multiforme/síndrome de Stevens-Johnson, y menos aún el tetrazepam<sup>1</sup>, de mayor interés puesto que se trata de un fármaco de amplia difusión por sus características miorrelajantes.

Presentamos el caso de una mujer de 39 años de edad, con historia de hipertensión arterial esencial y crisis de ansiedad, en tratamiento desde hacía dos años con nifedipino y bromazepam. No refería historia de alergias medicamentosas. En enero de 1999 comienza el cuadro con una erupción, pruriginosa y simétrica, compuesta al principio por maculopápulas eritematosas que evolucionan hacia vesículas, las cuales se rodean de un área pálida y otra eritematosa que se disponen concéntricamente y dan el aspecto de «diana». Las lesiones, que inicialmente se localizan en el dorso de las manos exclusivamente, evolucionan y, a los dos días, se observan, con las mismas características, en escote, cara extensora de antebrazos y rostro. No presentaba afectación de mucosas ni sintomatología general asociada. El dato de mayor interés, como factor de riesgo, fue la toma de Myolastam® dos semanas antes por contractura muscular. Se realizó biopsia de una de las lesiones cutáneas con el diagnóstico anatopatológico compatible con eritema exudativo multiforme (dermatitis de interfase, con borramiento de la capa basal e infiltrado linfocitario en ésta, y con abundantes queratinocitos necróticos en los diferentes estratos de la epidermis). Tras la retirada de Myolastam®, se trata con prednisona a dosis de 30 mg/día durante dos semanas, con lo que se consigue el inicio de la remisión del cuadro a partir del séptimo día de tratamiento.

Al mes de finalizar el tratamiento, se realizaron pruebas epicutáneas con la batería estándar del Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto (GEIDC), tetrazepam en vaselina al 1 y 5%, y Myolastam® tal cual. A las 96 horas la lectura es ++ para sulfato de níquel, cloruro de cobalto, Myolastam® y tetrazepam, tanto al 1 como al 5%. Se efectuó biopsia de esta última prueba positiva, coincidiendo por completo el informe anatopatológico con el previo (eritema exudativo multiforme).

Las reacciones cutáneas adversas debidas a las benzodiacepinas no son un hecho frecuente en la bibliografía médica. Se han descrito reacciones acneiformes, angioedema, erupciones ampollosas, dermatitis de contacto, dermatitis eccematosas y exfoliativas, exantemas fijos, exantemas inespecíficos, flushing, púrpura, vasculitis, pigmentaciones, pelagra, urticaria, fotosensibilidades y fotooncólisis. Del mismo modo aparecen referidos casos aislados de eritema exudativo multiforme y síndrome de Stevens-Johnson, más infrecuentes si la benzodiacepina en cuestión es el tetrazepam<sup>2,3</sup>. Hasta la fecha se han comunicado las siguien-

tes reacciones por tetrazepam: fotodermatitis (un caso)<sup>4</sup>; erupción urticaria con angioedema (un caso)<sup>5</sup>; eccemas alérgicos de contacto (dos casos)<sup>3,6</sup>; vasculitis leucocitoclástica (un caso)<sup>7</sup>; exantemas medicamentosos (10 casos)<sup>3,6,8,9</sup>; eritema exudativo multiforme (tres casos)<sup>3</sup>; otro más mal documentado, y síndrome de Stevens-Johnson (un caso)<sup>2</sup>.

En el manual de referencia de reacciones adversas por medicamentos de 1997, las únicas benzodiacepinas que se incluyen como causa de eritema exudativo multiforme o síndrome de Stevens-Johnson son lorazepam, clordiazepósito y oxazepam, sin que se nombre el tetrazepam como productor de ninguna reacción cutánea<sup>1</sup>.

En el caso del tetrazepam, las principales reacciones cutáneas se producen mediadas por hipersensibilidad retardada de tipo IV, que provocan generalmente clara positividad en las pruebas epicutáneas. Todos los casos anteriormente descritos fueron parcheados para el tetrazepam, obteniéndose resultados positivos para éste<sup>10</sup>.

Nuestra paciente, además de ser una nueva aportación como causa de eritema exudativo multiforme inducido por tetrazepam, constituye una importante novedad por coincidir el diagnóstico anatopatológico en la biopsia inicial de la erupción y con la de la prueba epicutánea positiva, lo que supone el primer caso documentado con estas características. En otro orden de cosas, demuestra que las pruebas epicutáneas son eficaces y seguras en una evaluación inicial de las reacciones cutáneas a determinados medicamentos.

María Rodríguez Vázquez,  
Javier Ortiz de Frutos,  
Rosa del Río Reyes y Luis Iglesias Díez

Departamento de Dermatología.  
Hospital 12 de Octubre. Madrid.

1. Jerome Z. Drug eruption reference manual. Nueva York The Parthenon Publishing Group, 1997; 92, 255, 321.
2. Sánchez I, García-Abujeta L, Fernández L, Rodríguez F, Quiñones D, Duque S et al. Stevens-Johnson syndrome from tetrazepam. *Allergol Immunopathol* 1998; 262: 55-57.
3. Ortiz-Frutos FJ, Alonso J, Hergueta P, Quintana I, Iglesias L. Tetrazepam: an allergen with several clinical expressions. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 63-65.
4. Quiñones D, Sánchez I, Alonso JL, García-Abujeta L, Fernández F, Rodríguez D et al. Photodermatitis from tetrazepam. *Contact Dermatitis* 1998; 39: 84.
5. Blanco R, Díez-Gómez L, Gala G, Quirce S. Delayed hypersensitivity to tetrazepam. *Allergy* 1997; 52: 1145-1146.
6. García-Bravo B, Rodríguez-Pichardo A, Camacho F. Contact dermatitis from diazepoxido. *Contact Dermatitis* 1994; 30: 40.
7. Collet E, Dalcas S, Morvan C, Sgro C, Lambert D. Tetrazepam allergy once more detected by patch test. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 281.
8. Camarasa JG, Serra-Baldrich E. Tetrazepam allergy detected by patch test. *Contact Dermatitis* 1990; 22: 246.
9. Ortega NR, Barranco P, López Serrano C, Romualdo L, Mora C. Delayed cell-mediated hypersensitivity to tetrazepam. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 139.
10. Calkin JM, Maibach HI. Delayed hypersensitivity drug reactions diagnosed by patch testing. *Contact Dermatitis* 1993; 29: 223-233.