

CARTAS AL DIRECTOR

Seguridad de las nuevas quinolonas

Efectos secundarios; Quinolonas; Seguridad.

Sr. Director: Recientemente estamos asistiendo a la aparición en el mercado de nuevos fármacos pertenecientes al grupo de las fluoroquinolonas de amplio espectro, análogos al ciprofloxacino caso de trovafloxacino y grepafloxacino. Sus indicaciones terapéuticas se encuentran en las siguientes infecciones en adultos: neumonía leve-grave, exacerbaciones agudas bacterianas de la bronquitis crónica, infecciones intraabdominales y de la piel y tejidos blandos, así como salpingitis, uretritis y cervicitis gonocócicas no complicadas y por *Chlamydia trachomatis*^{1,2}. Revisando la bibliografía se puede objetivar la existencia de una serie de advertencias en cuanto a precaución en el manejo de dichos principios activos en relación a los posibles efectos adversos que pueden provocar, entre los que podemos destacar los siguientes^{3,4}:

– **Efectos gastrointestinales:** desde náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, dispepsia, flatulencia y discomfort abdominal, hasta cuadros de erosiones de la mucosa digestiva, hemorragias gastrointestinales y perforaciones intestinales. También cuadros de alteración de la flora intestinal normal con episodios de diarreas asociadas a *Clostridium difficile*.

– **Sistema nervioso:** insomnio, alucinaciones, reacciones maníacas, irritabilidad, temblor, ataxia, vértigo, ansiedad, confusión, fobias, cuadros de despersonalización, depresión y actos suicidas.

– **Cuadros dermatológicos:** prurito, urticaria, eosinofilia, candidiasis cutánea, eritema nudoso, hiperpigmentación y angioedema.

– **Efectos genitourinarios:** incrementos en las cifras plasmáticas de creatinina y BUN. Cuadros de nefritis intersticial, fallo renal, disuria, poliuria, retención urinaria, albuminuria y vaginitis.

– **Efectos hematológicos:** eosinofilia, leucopenia, neutropenia, variaciones en el número de plaquetas y pancitopenias.

– **Efectos musculoesqueléticos:** artralgias, vasculitis y roturas tendinosas.

– **Efectos hepáticos:** incremento en las cifras séricas de AST, ALT, fosfatasa alcalina, LDH, bilirrubina,

GGT, hepatitis fulminante y fallo hepático agudo.

– **Efectos cardiovasculares:** palpitaciones, flúter auricular, extrasístoles ventriculares, síncope, HTA, angina de pecho, infarto de miocardio y trombosis cerebral.

– **Otros efectos adversos:** epistaxis, edema laríngeo y pulmonar, hemoptisis, disnea, broncospasmo y embolismo pulmonar.

Esto hace que sus principales contraindicaciones documentadas sean cuadros de hipersensibilidad al principio activo, insuficiencia hepática grave, embarazo, lactancia, niños menores de 18 años y alteraciones tendinosas, debiendo usarse con precaución en caso de alteraciones psiquiátricas o del SNC, así como evitar una exposición prolongada al sol. Consideramos de interés presentar 2 cuadros de reacciones adversas medicamentosas que se presentaron tras el uso de grepafloxacino.

Caso 1

Varón de 65 años de edad que acude a la consulta de atención primaria por presentar cuadro compatible, tanto en la clínica como en la exploración, con sinusitis maxilar aguda. Entre los antecedentes personales destaca alergia a las penicilinas, por lo que se opta por iniciar tratamiento, tras confirmar radiológicamente el cuadro de sinusitis, con grepafloxacino a las dosis recomendadas de 400 mg v.o. cada 24 horas. Al día siguiente, el paciente acude de nuevo a la consulta refiriendo disnea y tos no productiva. A la exploración física destaca una moderada taquipnea y a la auscultación respiratoria sibilantes difusos dispersos por ambos hemitórax. Se procedió a tratar el cuadro con glucocorticoides parenterales, así como broncodilatadores por vía inhalatoria con remisión completa del cuadro.

Caso 2

Varón de 39 años de edad que acude a la consulta aquejando fiebre de 39 °C, tos, expectoración y dolor a nivel de punta de costado derecho. A la auscultación se detecta la existencia de crepitantes en el campo medio de hemitórax derecho, objetivándose en

la radiografía la existencia de una neumonía en principio de características típicas, iniciándose tratamiento empírico con grepafloxacino a dosis de 400 mg v.o. cada día. A las 24 horas de instaurado el tratamiento el paciente refiere manchas en extremidades inferiores, así como intenso prurito, objetivándose en la exploración física la existencia de placas de límites bien definidos, discretamente sobrelevadas compatibles con reacción urticarial, así como lesiones en las palmas de ambas manos consistentes en un cuadro de dermatitis exfoliativa. El cuadro cedió tras la administración de glucocorticoides y de antihistamínicos por vía parenteral.

En ambos casos, junto con el tratamiento instaurado, se procedió a la suspensión del tratamiento pautado para sus patologías de base que hicieron comenzar el mismo.

El grepafloxacino⁵ y el trovafloxacino son otras dos nuevas fluoroquinolonas, grupo de antimicrobianos que en la actualidad se encuentra en pleno desarrollo. El trovafloxacino se ha asociado a casos de hepatotoxicidad grave y mortal, por lo que en Estados Unidos se ha restringido su uso al ámbito hospitalario y en Europa se halla en situación de suspensión cautelar. Hasta la fecha no se han descrito efectos secundarios graves por grepafloxacino.

Ambos presentan una eficacia comparable a otros antimicrobianos en las patologías para las que se encuentran indicados, incluyendo las fluoroquinolonas más antiguas (ciprofloxacino, enoxacino), con la comodidad de una sola dosis diaria, aunque con menor experiencia de uso. Las ventajas potenciales de amplio espectro y mayor perfil de tolerancia han de ser confirmadas en estudios comparativos más amplios con los fármacos de su grupo, ya que por el momento no ofrecen ninguna ventaja clínica y sí un mayor coste tratamiento/día, lo cual hace que debamos valorar el riesgo/beneficio del uso de las nuevas quinolonas.

**D. Escribano Pardo^a
y M.J. Cuello Oliván^b**

^aCentro de Salud de Fraga (Huesca).
^bCentro de Salud Delicias Sur (Zaragoza).

1. American Hospital Formulary Service. Quinolonas. AHFS Drug Information 1999; 670-684.
2. Quinolonas. Farmacología humana (3.^a ed.), 1997; 1145-1151.
3. Anónimo. Trovafloxacin. Med Lett Drugs Ther 1998; 40: 30-31.
4. Levien T, Baker DE. Grepafloxacin: review. Hosp Pharm 1998; 33: 858-866.
5. Wagstaff AJ, Balfour JA. Grepafloxacin. Drugs 1997; 53: 817-824.

Colestasis secundaria a tratamiento antituberculoso

Amiodarona; Colestasis; Efectos secundarios; Neuropatía periférica; Tuberculostáticos.

Sr. Director: La tuberculosis continúa siendo un grave problema de salud pública en España. Diferentes estimaciones sitúan su incidencia real en 40-60 casos por 100.000 habitantes. Una de las cuestiones a las que debe contribuir la atención primaria es la de asegurar el cumplimiento del tratamiento¹. Para tratar correctamente al paciente tuberculoso, es indispensable una experiencia capaz de solventar las contingencias que frecuentemente surgen. Así, son conocidos los efectos secundarios hepáticos que presentan los fármacos antituberculosos, habiéndose descrito incidencias del orden del 10-20% de los casos tratados². Rifampicina e isoniazida son conocidos agentes hepatotóxicos que pueden producir un incremento de las concentraciones séricas de transaminasas e incluso hepatitis, pero también etambutol y pirazinamida pueden provocar alteraciones hepáticas.

Además de la conocida influencia de factores de riesgo como el alcoholismo, la malnutrición, la diabetes, la insuficiencia hepática o renal y la edad avanzada sobre el poder hepatotóxico de estos fármacos, es conocido que existe un mayor riesgo cuando se dan condiciones de polifarmacia, lo que se ha relacionado con una mayor sensibilidad y predisposición hacia este tipo de reacciones adversas entre los pacientes ingresados en hospitales psiquiátricos³. Por otra parte, se ha descrito la capacidad de otros fármacos para potenciar la hepatotoxicidad de los antituberculosos, de manera especial agentes inductores enzimáticos como la carbamazepina⁴. Los efectos adversos que más habitualmente presentan los fármacos en el ámbito hepático están relacionados

con la elevación de las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas. Sin embargo, también se conocen casos de colestasis debidos a la administración de estos fármacos. De Souza et al estudiaron una serie de 1.096 pacientes portadores de tuberculosis pulmonar que fueron tratados con rifampicina (600 mg/día), isoniazida (400 mg/día) y pirazinamida (2 g/día), encontrando que un 6% de los pacientes presentó signos clínicos y de laboratorio que reflejaban algún tipo de agresión sobre los hepatocitos. De ellos, un 32% presentaba niveles elevados de bilirrubina que en muchos casos se tradujeron en una colestasis pura⁵. A pesar de que estos autores atribuyen a la rifampicina una influencia sobre el desarrollo de este tipo de reacciones adversas, este fármaco se utiliza para aliviar el prurito en colestasis intrahepática y se ha documentado la remisión clínica de la colestasis tras la administración de rifampicina a pacientes con niveles normales o ligeramente elevados de alfa-glutamiltanspeptidasa⁶.

Presentamos el caso de una mujer de 78 años, ingresada en nuestro hospital por trastorno delirante (DSM IV 297.1), en tratamiento con carbamazepina (800 mg/día), haloperidol (20 mg/día) y mianserina (30 mg/día). Entre sus antecedentes personales destaca una tuberculosis pulmonar tratada mediante neumotórax terapéutico en 1953.

Consultó por cuadro de deterioro del estado general, tos y expectoración mucopurulenta, siendo diagnosticada por el servicio de medicina interna del hospital de referencia de tuberculosis pulmonar, iniciándose tratamiento con isoniazida (250 g/día), rifampicina (600 mg/día) y pirazinamida (1.500 mg/día) (Rifater[®], 5 comp./día). Un mes más tarde se observó un cuadro de ictericia, por lo que se realizó análisis que mostró una bilirrubina total de 5,68 mg/dl y directa de 4,75 mg/dl, con normalidad del resto de parámetros. Se realizó ecografía abdominal en la que se apreció una coledocistitis de 4 cm de diámetro, con vesícula y vías biliares dentro de la normalidad. Consultado el servicio de medicina interna y el de cirugía, se descartó la litiasis biliar como origen de la colestasis, considerando el cuadro secundario al tratamiento farmacológico.

Se modificó la pauta de tratamiento, administrándose isoniazida (300 mg/día), etambutol (1.200 mg/día) y ciprofloxacino (1 g/día), tras lo cual

se observó mejoría clínica y normalización de las cifras de bilirrubina que se mantuvo hasta la finalización del tratamiento.

La colestasis es un efecto adverso de los fármacos antituberculosos del que se encuentran escasas referencias en la literatura. Sin embargo, pese a su baja incidencia, se debe tener en consideración, dado que en ocasiones puede obligar a un cambio de tratamiento.

C. Arenas Aguirregoitia^a
y J.C. Aristorena^b

^aEspecialista en Medicina Familiar y Comunitaria. ^bDoctor en Farmacia. Hospital Aita Menni. Arrasate-Mondragón (Guipúzcoa).

1. Caylá Buqueres JA. Epidemiología de la tuberculosis a nivel mundial. Papel de la atención primaria en el control de la tuberculosis. En: Libro de Ponencias XVII Congreso de semFYC. Valencia, 10-13 de diciembre de 1997.
2. Durand F, Jebrak G, Pessayre D, Fourrier M, Bernuau J. Hepatotoxicity of antitubercular treatments. Drug Safety 1996; 6: 394-405.
3. Decocq G, Compagnon M, Andréjak M, Guedj B, Doutrelot C. Événements indésirables liés à l'utilisation des antituberculeux en milieu psychiatrique: étude rétrospective au CH Philippe Pinel d'Amiens en 1994. Thérapie 1996; 51: 543-549.
4. Berkowitz FE, Henderson SL, Fajman N, Schoen B, Naughton M. Acute liver failure caused by isoniazid in a child receiving carbamazepine. Int J Tuberc Lung Dis 1998; 7: 603-606.
5. De Souza AF, De Oliveira e Silva A, Baldi J, De Souza TN, Rizzo PM. Alterações funcionais hepáticas induzidas pelo uso concomitante de isoniazida, pirazinamida e rifampicina no tratamento da tuberculose pulmonar. Arq Gastroenterol 1996; 33: 194-200.
6. Cançado ELR, Cubero Leitão RM, Carrilho FJ, Laudanna AA. Unexpected clinical remission of cholestasis after rifampicin therapy in patients with normal or slightly increased levels of α -glutamyl transpeptidase. Am J Gastroenterol 1998; 93: 1510-1517.

Neuropatía periférica y amiodarona

Amiodarona; Colestasis; Efectos secundarios; Neuropatía periférica; Tuberculostáticos.

Sr. Director: La amiodarona es un antiarrítmico de clase III indicado en el control de arritmias ventriculares