



CARTAS AL DIRECTOR

Hepatitis colestásica aguda asociada a levofloxacino

Acute cholestatic hepatitis associated with levofloxacin

Sr. Director:

Las quinolonas son un grupo de antibióticos que pueden causar elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas, pero parecen tener un menor potencial hepatotóxico que otros antibióticos, como beta-lactámicos o sulfamidas^{1,2}.

El levofloxacino es una fluoroquinolona de amplio espectro usada para el tratamiento de infecciones del aparato respiratorio, urinario, piel y tejidos blandos³. Su eliminación, concretamente un 87%, es mediante excreción renal sin formación de metabolitos activos de interés⁴. Presenta un buen perfil de seguridad y es generalmente bien tolerada³. Presentamos un caso de hepatitis colestásica aguda asociada a levofloxacino.

Mujer de 51 años que consulta en nuestro hospital por fiebre, disnea y dolor pleurítico derecho intenso. Tras la realización de toracocentesis diagnóstica se procedió a colocación de tubo de drenaje pleural, con salida accidental de éste y aparición de hidroneumotórax que provoca su recolocación. Fue diagnosticada de derrame pleural derecho paraneumónico, iniciando tratamiento con levofloxacino (500 mg cada 12 h, por vía oral) y ceftriaxona (2 g cada 24 h, por vía intravenosa).

Transcurridos 5 días de tratamiento con levofloxacino, se observaron los siguientes hallazgos analíticos que motivaron su suspensión: ALT 41 (VN 10-40 U/l), AST 58 (8-30 U/l), GGT 1.036 (10-30 U/l), fosfatasa alcalina 1.327 (90-360 U/l) y actividad de protrombina 86%. Otros parámetros analíticos destacables fueron: hemoglobina 10,6 (12-15,6 mg/dl), leu-

cocitos $15,1 \times 10^9/l$ (4,2-10,6 $\times 10^9/l$) y albúmina 29 (34-48 g/l). El resto de los parámetros se mostraban normales (bilirrubina, glucemia y función renal). La serología para el virus de la hepatitis A, B y C fue negativa. La ecografía abdominal mostraba un hígado de morfología normal con un hemangioma en el segmento VII del lóbulo hepático derecho de 5 mm, vía biliar y vesícula normales, y una lesión nodular renal izquierda sólida de 2 cm. Se suspendió el tratamiento con levofloxacino, siguiendo con ceftriaxona y posteriormente con amoxicilina/ácido clavulánico (1 g cada 8 h, por vía intravenosa). Los parámetros hepáticos mejoraron al suspender levofloxacino, normalizándose a los 24 días excepto el valor de GGT que estaba elevado basalmente (**tabla 1**).

La lesión hepática clasificada por los criterios de la Conferencia Internacional de Consenso⁵ arrojaba una R = 0,37 que correspondía a un patrón colestásico. La escala CIOMS⁶, que evalúa la probabilidad de que un fármaco produzca daño hepático, clasificó como probable (puntuación total de 8) que levofloxacino en nuestro caso fuese responsable del daño.

Levofloxacino puede producir diferentes efectos adversos entre los que destacan náuseas (1-3%) y diarrea (1-2%), con un promedio reportado de efectos adversos del 6,2%⁷. En un estudio clínico (314 pacientes) en el que se comparaba levofloxacino 500 mg, 2 veces al día, y ceftriaxona para el tratamiento de la neumonía se observó un aumento de los niveles de AST y ALT en un 3,5 y un 4,8% de los pacientes tratados con levofloxacino, respectivamente⁸. Asimismo, un análisis conjunto de los registros español, sueco y americano de hepatotoxicidad recientemente publicado identificó el levofloxacino como una de las quinolonas con más de 5 casos adjudicados⁹.

En la literatura se han descrito casos de lesiones hepáticas con el uso de diferentes quinolonas: daño hepa-

Tabla 1 Evolución de los parámetros hepáticos

Parámetros hepáticos (U/l)	Basal	Días de evolución								
		5	7	8	9	12	14	19	29	61
AST	20	58	53	47	38	20	15	14	20	13
ALT	19	41	52	47	39	17	14	11	17	10
GGT	151	1036	1094	1084	1015	628	490	272	158	-
FA	174	1327	1445	-	1371	767	597	381	243	-

AST: aspartato aminotransferasa (VN 8-30 U/l); ALT: alanino aminotransferasa (VN 10-40 U/l); GGT: gamma glutamiltransferasa (VN 10-30 U/l); FA: fosfatasa alcalina (VN 90-360 U/l).

tocelular por trovafloxacino, lesión hepatocelular icterica y anictérica con ofloxacino y norfloxacino, respectivamente, lesión colestásica por ciprofloxacino y ofloxacino, hepatitis granulomatosa por flumequina y hepatitis fulminante por ciprofloxacino^{7,10}. Respecto a levofloxacino, tras hacer una revisión en Medline entre 1998 y 2010, se han encontrado 7 casos de hepatotoxicidad: cuatro casos atribuibles a levofloxacino^{7,10–12}, y tres tras tratamiento secuencial asociado con diferentes antibióticos^{13–15}. El tipo de daño hepático en casi todos los casos fue de tipo hepatocelular^{7,10–12,14,15}, excepto en uno que fue mixto¹³, a diferencia de nuestro caso, que es el primero de tipo colestásico. El periodo de latencia fue variable, desde 2 días¹⁰ hasta 30 días¹⁵, desarrollándose en un caso al quinto día¹³ como en nuestro caso. En 4 casos el desenlace fue fatal: dos de ellos^{12,14} por fallo fulminante a los 14 y 27 días, respectivamente, en otro por coma hepática a los 6 días de la suspensión de levofloxacino¹¹ y el último por complicación de la neumonía y fallo multiorgánico¹⁰. Los otros 3 casos^{7,13,15} tuvieron una resolución favorable, con normalización variable de las pruebas hepáticas según el caso (7, 70 y 103 días, respectivamente). En nuestro caso, se normalizaron a los 24 días.

En resumen, levofloxacino ocasionalmente puede producir un amplio espectro de lesiones hepáticas, incluida la colestasis aguda.

Bibliografía

1. Hautekeete ML, Kockx MM, Naegels S, Holvoet JK, Hubens H, Klöppel G. Cholestasic hepatitis related to quinolones: a report of two cases. *J Hepatology*. 1995;23:759–60.
2. Robles M, Toscano E, Cotta J, Lucena MI, Andrade RJ. Antibiotic-induced liver toxicity: mechanisms, clinical features and causality assessment. *Curr Drug Saf*. 2009;5:212–22.
3. Bertino J, Fish DN. The safety profile of the fluorquinolones. *Clin Ther*. 2000;22:798–817.
4. Fish DN, Crown AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet*. 1997;32:101–19.
5. Bénichou C. Report of an International Consensus Meeting. Criteria of drug-induced liver disorders. *J Hepatol*. 1990;11:272–6.
6. Danan G, Bénichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993;46:1323–30.
7. Schulwalm JD, Lee CH. Acute hepatitis associated with oral levofloxacin therapy in a hemodialysis patient. *CMAJ*. 2003;168:847–8.
8. Norrby SR, Petermann W, Willcox PA, Vetter N, Salewski E. A comparative study of levofloxacin and ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with pneumonia. *Scan J Infect Dis*. 1998;30:397–404.
9. Suzuki A, Andrade J, Björnsson E, Lucena MI, Lee WM, Yuen NA, et al. International collaborative work: a unified list of drugs associated with hepatotoxicity and the reporting frequency of liver events in the Who database. *Drug Saf*. 2010;33:503–22.
10. Karim A, Ahmed S, Rossoff LJ, Siddiqui RK, Steinberg HN. Possible levofloxacin-induced acute hepatocellular injury in a patient with chronic obstructive lung disease. *Clin Infect Dis*. 2001;33:2088–90.
11. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Marinescu O, Armenian B, Hadengue A. Acute fatal hepatitis related to levofloxacin. *J Hepatol*. 2001;35:308–9.
12. Çoban Ş, Ceydilek B, Ekiz F, Erden E, Soykan I. Levofloxacin-induced acute fulminant hepatic failure in a patient with chronic hepatitis B infection. *Ann Pharmacother*. 2005;39:1737–40.
13. Heluwaert F, Roblin X, Duffourne V, Capony P, Martin D, Roblin X. Hepatitis related to amoxicillin or levofloxacin: a case report. *Rev Med Interne*. 2003;24:841–3.
14. Carrascosa MF, Lucena MI, Andrade RJ, Caviedes JR, Lavín AC, Mones JC, et al. Fatal acute hepatitis after sequential treatment with levofloxacin, doxycycline, and naproxen in a patient presenting with acute *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Ther*. 2009;31:1014–9.
15. García-Aparicio J, Herrero-Herrero JI. Hepatitis tóxica tras tratamiento secuencial con cotrimoxazol, levofloxacino, doxiciclina y sertralina en paciente con infección respiratoria. *Farm Hosp*. 2010;34:152–4.

José Carlos Titos-Arcos^{a,*}, Hacibe Hallal^b, Mercedes Robles^c y Raúl J. Andrade^c

^a Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España

^b Sección de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España

^c Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jtitos2@hotmail.com (J.C. Titos-Arcos).

doi:10.1016/j.gastrohep.2011.01.011

Perforación yeyunal múltiple de origen tuberculoso: infrecuente causa de abdomen agudo

Multiple jejunal perforation due to tuberculosis: an uncommon cause of acute abdomen

Sr. Director:

La tuberculosis (TB) intestinal es una afección poco frecuente que ha aumentado su incidencia en los países

desarrollados, fundamentalmente debido al aumento de inmigrantes, procedentes de zonas de elevada prevalencia, y debido a la inmunosupresión (sida, trasplantados, etc.). Representa en torno al 0,5% de casos nuevos de TB y el 11% de las formas extrapulmonares¹. Puede afectar a cualquier tramo del tracto digestivo, siendo el más frecuente la región ileocecal^{1–4}.

Presentamos el caso de una mujer de 32 años de origen brasileño, diagnosticada unos 2 meses antes de TB diseminada con patrón miliar pulmonar bilateral y faringitis tuberculosa que precisó ingreso hospitalario, con buen control posterior. Acude a urgencias por dolor abdominal intenso