Documento descargado de http://www.elsevier.es el 28/11/2012. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.



7 meses de tratamiento con linezolid, en una anciana con cirrosis biliar compensada. Aunque la acidosis láctica asociada a linezolid cursa con más frecuencia en pacientes con comorbilidades, en otros estudios se ha establecido asociación en pacientes sin una comorbilidad asociada[4], al igual que sucede en nuestro caso.

Por tanto, concluimos que el uso de linezolid, sobre todo en periodos prolongados, en tratamiento ambulatorio debería ir acompañado de un seguimiento muy estrecho de la función hematológica y bioquímica con revisiones y analíticas frecuentes. Asimismo linezolid debería ser incluido sistemáticamente en el diagnóstico diferencial de la acidosis láctica inducida por medicamentos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Velez JCQ, Janech MG. A case of lactic acidosis induced by linezolid. Nat Rev Nephrol. 2010;6:236–42.
2. Gainza FJ, Gimeno I, Muñiz R. Acidosis láctica. Nefrologia. 1998;5:357–60.
3. Alcindor T, Bridges KR. Siderobalstic anaemias. Br J Haematol. 2002;116:733–43.
4. Vinh DC, Rubinstein E. Linezolid: a review of safety and tolerability. J Infect. 2009;59 Suppl 1:S59–74.
5. Papadopoulos A, Plachouras D, Poulakou G, Giamarellou H, Kanellakopoulou K. Efficacy and tolerability of linezolid in chronic osteomyelitis and prosthetic joint infections: a case-control study. J Chemother. 2009;21:165–9.
6. Beekmann SE, Gilbert DN, Polgreen PM. Toxicity of extended courses of linezolid: results of an Infectious Diseases Society of America Emerging Infections Network survey. Diagn Microbiol Infect Dis. 2008;62:407–10.
7. Senneville E, Legout L, Valette M, Yazdanpanah Y, Beltrand E, Caillaux M, et al. Risk factors for anaemia in patients on prolonged linezolid therapy for chronic osteomyelitis: a case-control study. J Antimicrob Chemother. 2004;54:798–802.
8. Palenzuela L, Hahn NM, Nelson Jr RP, Arno JN, Shobert C, et al. Does linezolid cause lactic acidosis by inhibiting mitochondrial protein synthesis? Clin Infect Dis. 2005;40:113–6.
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30:239–45.

A. Prieto-Callejero*, S. Sanz Márquez y M. Pérez Encinas

*Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España*

* Autor para correspondencia.
*Correo electrónico:* aprietoc25@gmail.com
(A. Prieto-Callejero).

doi:10.1016/j.farma.2010.12.003

# Síndrome de Stevens-Johnson inducido por levofloxacino

## Levofloxacin-related Stevens-Johnson syndrome

*Sr. Director:*

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) es una reacción de hipersensibilidad de tipo antígeno-anticuerpo con depósito de inmunocomplejos que afecta a la piel, a las mucosas[1] y, ocasionalmente, a algunos órganos internos. Se caracteriza por un desarrollo súbito y progresivo de un exantema pleomórfico con vesículas en la piel y en las mucosas. En un 60% de los casos se presenta en respuesta a fármacos, infecciones o por factores genéticos. Los fármacos más comúnmente implicados son los antibióticos beta-lactámicos (penicilinas y cefalosporinas), no beta-lactámicos (clindamicina, sulfonamidas, rifampicina y tetraciclinas), anticonvulsivantes, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antidiabéticos orales y alopurinol. Entre las infecciones que pueden desencadenar el SSJ pueden mencionarse las debidas a virus del herpes simplex y a *Mycoplasma* spp[2].

La etiología más frecuente del SSJ es el uso de antibióticos. En la literatura médica se describen varios casos asociados a la administración de quinolonas (reacción adversa recogida en la ficha técnica)[3,4].

Describimos el caso de una paciente que desarrolló SSJ con hipersensibilidad tardía al tratamiento con levofloxacino oral.

Mujer de 84 años con antecedentes de hipertensión arterial en tratamiento farmacológico, diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con insulina mixtard 30 y metformina 850 mg/12 h. Episodios asmáticos con varios ingresos por agudización respiratoria y tuberculosis pulmonar de la que fue tratada hace 40 años. La paciente tiene alergias confirmadas a amoxicilina-clavulánico y a cefalosporinas, con antecedentes de una reacción cutánea ampollosa en probable relación con la toma de levofloxacino un año antes del ingreso actual.

A principios de octubre de 2008 acude a su médico de atención primaria por una infección respiratoria, quien le pauta levofloxacino oral 500 mg cada 24 h. Al día siguiente de iniciar el tratamiento presentó lesiones cutáneas que no se especificaron en el informe, por lo que se retiró el antibiótico a las 96 h, comenzando tratamiento esteroideo, sin presentar mejoría clínica cutánea.

Siete días después de la retirada del antibiótico acude al servicio de urgencias con odinofagia y empeoramiento de las lesiones cutáneas ampollosas, siendo éstas de contenido hemorrágico ocasional sobre base eritematosa y localizadas principalmente en la región malar bilateral, en ambas caras laterales y anteriores del cuello, en la región external, en la mitad superior de la espalda, en los dos tercios inferiores de ambos brazos y en la cara anterior del muslo izquierdo,

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 28/11/2012. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.



junto con lesiones cicatriciales hemorrágicas sobre lengua y labios.

Los parámetros analíticos más relevantes incluyeron: creatinina 2,1 mg/dl (en mujeres el valor normal oscila entre 0,5 y 1,2 mg/dl), urea 227 mg/dl, hemoglobina 10,3 g/dl, plaquetas 200 ml/mcl y leucocitos 2,31 ml/mcl. Se realiza una biopsia del tejido cutáneo afectado que muestra la presencia de ampollas subepidérmicas con necrosis queratinocítica masiva en la epidermis suprayacente y escasa reacción inflamatoria.

Ante los hallazgos clínicos y anatomopatológicos se diagnostica SSJ en relación con levofloxacino. Debido a la extensión de las lesiones (afectación del 15-20% de la superficie corporal) se realiza aislamiento de contacto y se inició tratamiento con metilprednisolona intravenoso (60 mg/12 h) durante 7 días y curas con sulfadiacina argéntica tópica. Ante la sospecha de posible sobreinfección bacteriana se inicia tratamiento con clindamicina intravenosa (600 mg/8 h) durante 20 días. Debido a la imposibilidad de ingesta oral, secundaria a la extensa afectación de la mucosa oral, se pautó tratamiento con nutrición parenteral total durante 6 días.

Durante la estancia hospitalaria presentó una nueva agudización respiratoria en relación con infección de vías respiratorias bajas de etiología no filiada que fue tratada con claritromicina oral 500 mg/12 h. Posteriormente la paciente desarrolló una bacteriemia por catéter central por *Staphylococcus* coagulasa negativo y *Corynebacterium* spp., iniciando tratamiento con aztreonam intravenoso (1 g/8 h) y vancomicina intravenosa (750 mg/12 h). A los pocos días, la paciente presentó una insuficiencia renal aguda (Cr = 3,3 mg/dl) con hematuria y proteinuria en rango no nefrótico, por lo que se suspendió la vancomicina y se inició tigeciclina en dosis estándar, mejorando su situación clínica (con función renal normalizada), y con resolución completa de las lesiones mucocutáneas. Fue dada de alta 2 meses después del ingreso hospitalario (fig. 1).

El SSJ es una reacción mucocutánea que se caracteriza por ser autolimitada, en ocasiones recurrente, con lesiones irregulares y de distinto tamaño. Se trata de una reacción de hipersensibilidad de tipo celular cuyo mecanismo patogénico es una alteración cualitativa y cuantitativa de la citotoxicidad celular retardada, que actúa contra los queratinocitos. Puede estar desencadenada por múltiples factores como infecciones por virus (familia Herpesviridae, Adenovirus, Coxsakievirus B5), bacterias *(Mycoplasma)* u hongos, enfermedades del tejido conjuntivo, neoplasias, radioterapia, vacunas y, especialmente, por la acción de múltiples medicamentos[2].

Se han implicado más de 100 medicamentos en el desarrollo del SSJ que suele aparecer entre la primera y la tercera semana tras la administración del fármaco causante de dicha reacción[5]. Los fármacos más relacionados con su desarrollo son: sulfamidas, barbitúricos, hidantoínas, fenilbutazonas, carbamacepina, aminopenicilinas y alopurinol[6]. Existen varios casos publicados que implican a las quinolonas con el SSJ. Se ha observado mayor incidencia en mujeres que en hombres con relación 2:1 y en el rango de edad de 20 a 40 años.

Actualmente se considera una entidad diferente a la forma grave del eritema multiforme (EM), ligada a una reacción a fármacos y dentro del mismo grupo que la necrólisis epidérmica tóxica (NET), diferenciándose en las causas, desarrollo, localización y extensión de las lesiones cutáneas[7]. En el SSJ es característico un eritema con ampollas y erosiones en la piel (con pérdidas inferiores al 30% de la epidermis), erosiones hemorrágicas en las mucosas, fiebre y malestar general. Sin embargo, cuando existe un mayor desprendimiento de la epidermis (superior al 30% de la superficie corporal) se clasifica como una NET. Una biopsia del tejido cutáneo afectado puede ser importante para realizar un diagnóstico diferencial más preciso entre el SSJ y la NET[8].

Las complicaciones del SSJ son similares a las del gran quemado y su severidad es proporcional a la extensión del tejido cutáneo afectado, con pérdidas masivas de fluidos por vía transepidérmica con las consiguientes alteraciones electrolíticas. Las complicaciones incluyen infecciones por diferentes microorganismos (fundamentalmente *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*), edema agudo de pulmón no cardiogénico, tromboembolia pulmonar y hemorragia digestiva, con una mortalidad entre el 5-10% de los casos[4].

La gran extensión del desprendimiento epidérmico, la edad avanzada, la azoemia elevada, la neutropenia y la afectación visceral son factores de mal pronóstico. En el caso expuesto la paciente presentó varios de estos factores, a pesar de lo cual se produjo una resolución favorable del cuadro clínico.

Este caso, siguiendo el algoritmo de Naranjo, se considera de «probable» SSJ secundario a levofloxacino, existiendo una asociación temporal entre el inicio de la terapia y la aparición de las lesiones cutáneas, así como entre la suspensión del tratamiento y la mejoría de las mismas. Por tanto, el SSJ es una reacción de tipo inmunológico asociada a diferentes etiologías que conlleva una elevada morbilidad y mortalidad, existiendo una serie de factores de riesgo que conllevan a un peor pronóstico. Al ser los fármacos una de las causas más frecuentes, es necesario registrarlas en las

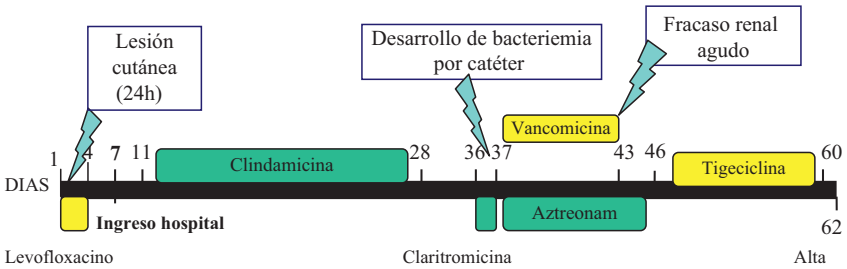


**Figura 1** Esquema del tratamiento antibiótico y de las reacciones adversas.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 28/11/2012. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.



historias clínicas, para así consultarlas y prevenir su aparición.

Esta reacción fue comunicada al Centro de Farmacovigilancia de la comunidad autónoma a través del sistema de notificación de tarjeta amarilla.

## Bibliografía


1. Isik SR, Karakaya G, Erkin G, Kalyoncu AF. Multidrug-induced erythema multiforme. J Investig Allergol Clin Immunol. 2007;17:196–8.
2. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med. 1994;331:1272–85.
3. Schmid DA, Depta JP, Pichler WJ. T cell-mediated hypersensitivity to quinolones: mechanisms and cross-reactivity. Clin Exp Allergy. 2006;36:59–69.
4. Roujeau JC, Nelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Steven-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. N Eng J Med. 1995;333:1600–7.
5. Karakaya G, Sahin S, Kalyyouncu AF. Erythema multiforme: as a complication of allergen- specific immunotherapy. Allergol Imnunopathol. 2001;29:276–8.
6. Mahbood A, Haroon TS. Drugs causing fixed eruptions: a study of 450 cases. Int J Dermatol. 1998;37:833–8.
7. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau J. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus. Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. Results of an international prospective study. Arch Dermatol. 2002;138:1019–24.
8. Mockenhaupt M, Schöpf E. Cutaneous drug reactions: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Curr Opin Dermatol. 1997;4:269–75.


O. Fernández Arenas*, E. López Lunar, M. Gutiérrez García, F.J. Hidalgo Correas y B. García Díaz

*Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España*

* Autor para correspondencia.
*Correo electrónico:* ofarenas1980@hotmail.com (O. Fernández Arenas).

doi:10.1016/j.farma.2010.11.006

# Laronidasa para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria posquirúrgica en un paciente con mucopolisacaridosis tipo I

## Laronidase for treating post-surgical respiratory failure in a patient with type I mucopolysaccharidosis

*Sr. Director:*

La mucopolisacaridosis tipo I (MPSI) es una enfermedad genética perteneciente al grupo de las enfermedades por depósito de mucopolisacáridos. En concreto, la MPSI se caracteriza por la ausencia o déficit de alfa-L-iduronidasa, enzima que hidroliza los residuos L-idurónicos terminales del dermatán sulfato y heparán sulfato. El déficit de dicha enzima o su ausencia produce la acumulación de los glucosaminoglucanos[1]. Históricamente se han descrito 3 grados de la enfermedad: síndrome de Hurler, síndrome de Scheie y síndrome de Hurler-Scheie (intermedio entre ambos), pero como éstos no se pueden discernir en función de criterios clínicos ni bioquímicos[2], hoy en día se prefiere hablar de MPSI leve y severa[3]. En todos ellos hay, entre otras manifestaciones clínicas, una infiltración por mucopolisacáridos del tejido mucoso que recubre todo el árbol bronquial, traqueal y orofaríngeo, dando lugar a insuficiencia respiratoria obstructiva progresiva.

El tratamiento actual de la MPSI consiste en aplicar una terapia sustitutiva con laronidasa, forma recombinante de la alfa-L-iduronidasa humana. La posología recomendada de laronidasa es de 100 UI/kg de peso corporal administrado una vez a la semana mediante perfusión intravenosa. Dicha dosis, aprobada en ficha técnica, ha demostrado, en un ensayo clínico multicéntrico doble ciego controlado con placebo, ser una dosis eficaz en la reducción de la excreción de glucosaminoglucanos en orina, en la mejora de la capacidad física y en la disminución del trabajo respiratorio en los pacientes con MPSI[4]. Sin embargo, estudios más recientes apuntan hacia el beneficio de doblar la dosis de laronidasa, al observarse una disminución significativa en la excreción de glucosaminoglucanos en orina en comparación con dosis aprobadas[5]. Además, estudios in vitro realizados en fibroblastos con MPSI demuestran que la vida media de la laronidasa es de aproximadamente 5 días[6]. La terapia génica, así como el trasplante de células madre no hematopoyéticas, parecen tener un futuro esperanzador en la terapia de estos pacientes[7].

Describimos el caso de un paciente con MPSI intervenido quirúrgicamente, en el que se redujo el intervalo posológico de administración de laronidasa con el fin de reducir complicaciones periquirúrgicas derivadas de la infiltración por mucopolisacáridos en el tejido mucoso respiratorio, que complicaban la retirada del tubo endotraqueal y forzaban la asistencia respiratoria.

## Descripción del caso

Varón de 21 años y 57 kg de peso, diagnosticado de MPSI con fenotipo leve, en tratamiento sustitutivo con 5.700 UI de laronidasa semanales, que ingresa de forma programada para ser intervenido mediante anestesia general por estenosis del canal lumbar L2-S1. El paciente presentaba en el momento del ingreso una alta infiltración lingual y nasofaríngea debido a la enfermedad. Durante la intubación se produjo una parada cardiorrespiratoria consecuencia de la ingesta de sangre de las vías altas respiratorias por la rotura de los cornetes nasales. Tras múltiples intentos se consiguió intubar al paciente mediante fibrobroncoscopia y anestesia local.

En los días posteriores a la intervención, el paciente presentó abundantes secreciones con macroglosia y edema de