

Efectos adversos agudos tras la administración de anfotericina B liposomal

Sr. Editor: El uso de anfotericina B convencional se encuentra limitado por su elevada nefrotoxicidad y por los efectos adversos denominados reacción relacionada con la infusión (RRI)¹ consistentes en fiebre, rigidez y escalofríos como síntomas más frecuentes, y que pueden no ocurrir con cada dosis subsiguiente o al disminuir la velocidad de infusión. Con la introducción de la forma liposomal, la actividad antifúngica se mantiene mientras se minimizan los efectos adversos antes descritos². Sin embargo, pueden aparecer un conjunto de síntomas agudos, aislados o en combinación, denominados de reacción aguda relacionada con la infusión (RARI), que a su vez son tres grupos de síntomas que pueden aparecer juntos o no: dolor torácico, disnea e hipoxia; dolor agudo en abdomen, costillas o piernas, y rubor y urticaria³. Presentamos un caso de RARI por anfotericina B liposomal.

Una mujer de 69 años, en tratamiento con levotiroxina, ketorolaco trometamol y nadroparina cálcica, presentó en su rodilla izquierda infecciones repetidas por *Candida glabrata*, tras la implantación hace 6 años de prótesis bilateral de rodilla.

Tratada inicialmente con fluconazol, se cambió a anfotericina B convencional por aparición de resistencia. Fue reintervenida de la rodilla izquierda 3 años después, persistía la infección por *Candida*. Se trató de nuevo con anfotericina B convencional. Al finalizar la infusión apareció prurito generalizado y tiritona, que cedió con la interrupción de la perfusión y la administración de paracetamol (1 g) y metilprednisolona (60 mg); posteriormente, se reanudó la perfusión, que finalizó sin incidencias. Al cabo de 5 meses, la paciente reingresó con una infección grave por el mismo microorganismo en la misma rodilla, y fue tratada con anfotericina B liposomal, en dosis de 3 mg/kg/día (250 mg, administrados en 4 h). Minutos después del comienzo de la infusión, apareció disnea y dolor torácico intenso irradiado a la espalda y a los miembros inferiores. Estos síntomas podían imputarse a una RARI o bien al estado de ansiedad de la paciente, por lo que se decidió suspender la administración del antibiótico y observar la evolución del cuadro. Su desaparición espontánea 10 min después llevó al diagnóstico de síndrome ansioso, por lo que se reinició la infusión de anfotericina B liposomal. Sorpresivamente, a los 5 min reapareció la sintomatología, que confirmó la existencia de RARI y

que requirió tratamiento con paracetamol (2 g). Más tarde, una vez desaparecida la sintomatología, se reinició la administración del antibiótico que, finalizó sin problemas. El tratamiento antifúngico se continuó durante 2 semanas más con la dosis inicialmente prescrita sin nueva reacción a la infusión, hasta erradicarse finalmente el microorganismo causal.

La formulación liposomal de anfotericina B, menos tóxica que la forma convencional, permite la administración de dosis más altas (hasta 5 mg/kg/día en infecciones micóticas extremadamente graves) y la disminución del tiempo de infusión (30-60 min)⁴. Desde su introducción, su uso se ha incrementado de forma progresiva, que ha llevado también al aumento de la frecuencia de RARI³. En un alto porcentaje de casos ocurre dentro de los primeros 5 min del comienzo de la infusión⁵. Por el contrario, las manifestaciones de RRI (que aparecen con ambas formulaciones) suceden 1-3 h después de la infusión. Por ello, se recomienda que durante la administración de productos que contienen anfotericina B incluido la liposomal, se debe considerar la posibilidad de tomar medidas de precaución para la prevención o tratamiento de estas reacciones tales como disminución de la velocidad de infusión, administración de rutina de difenhidramina, paracetamol, petidina y/o hidrocortisona. En nuestro caso, la posibilidad de que la patogenia de RARI se deba al componente liposomal más que al propio antifúngico se sustenta en que la sintomatología aparecida es similar a la mostrada por otros fármacos (como la doxorubicina) cuando se usa en formulación liposomal. Con las formulaciones liposomales de anfotericina B y de doxorubicina, los síntomas que aparecen difieren claramente de los de RRI tras la administración de anfotericina B convencional.

Nuestra paciente había sido tratada con anfotericina B convencional, persistía la infección articular y el microorganismo causal (*C. glabrata*) era resistente a fluconazol; en tales circunstancias la mejor alternativa era la forma liposomal. Respecto a la imputabilidad del cuadro, alcanzó una alta puntuación en dos escalas de causalidad: 9 y 10, respectivamente^{6,7}, lo que permitió calificar como "definitiva" la relación entre la administración de anfotericina B liposomal y la sintomatología.

María del Mar Portillo-Cano^a,
María Ángeles Lobo-Acosta^a,
María José Ríos-Villegas^b
y Joaquín Alanís-López^a

^aServicio de Farmacología Clínica.
^bSección de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario Virgen Macarena.
Sevilla. España.

Bibliografía

- Tiphine M, Letscher-Bru V, Herbrecht R. Amphotericin and its new formulation: pharmacologic characteristics, clinical efficacy, and tolerability. *Transpl Infect Dis*. 1999;1:273-83.
- Herbrecht R. The changing epidemiology of fungal infections: are the lipid-forms of amphotericin B an advance? *Eur J Haematol*. 1996; 57 Suppl :12-7.
- Roden MM, Nelson LD, Knudsen TA, Jarosinski PF, Starling JM, Shifflett SE, et al. Triad of acute infusion-related reactions associated with liposomal amphotericin B: analysis of clinical and epidemiological characteristic. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1213-20.
- Dupont B. Overview of the lipid formulations of amphotericine. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49 Suppl 1:31-6.
- Johnson MD, Drew RH, Perfect JR. Chest discomfort associated with liposomal amphotericin B: report of three cases and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 1998;18:1053-61.
- Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reaction. *Clin Pharmacol Ther*. 1977;21:247-5.
- Naranjo CA, Bustó 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.

Meningitis por *Streptococcus suis*: a propósito de un caso

Sr. Editor: La meningitis por *S. suis* es una zoonosis que afecta a personas en contacto con cerdos –generalmente laboral–¹. A pesar de que su mortalidad es baja, son frecuentes las secuelas neurológicas (principalmente sordera y ataxia)². Fue descrita por primera vez en 1968³ y, desde entonces, en nuestro conocimiento de la literatura médica, se han publicado menos de 200 casos (casi todos procedentes del norte de Europa y el suroeste asiático)⁴, tan sólo seis en España⁵⁻⁷, y ninguno en Extremadura. Sus características clínicas, microbiológicas, evolutivas y terapéuticas se muestran en la tabla 1. Presentamos el caso de un paciente extremeño con antecedentes de contacto laboral con cerdos, que fue diagnosticado de una meningitis por *S. suis* y que desarrolló una hipoacusia perceptiva.

Un varón de 39 años, sin antecedentes de interés salvo una fractura abierta de cúbito derecho 2 meses antes del ingreso (se le cambió la escayola 10 días antes), y dedicado a la cría