

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 doxorrubicina) cuando se usa en formulación liposomal. Con las formulaciones liposomales de anfotericina B y de doxorrubicina, 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^b,
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

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Dupont B. Overview of the lipid formulations of amphotericin. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49 Suppl 1 :31-6.
5. 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.
6. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reaction. *Clin Pharmacol Ther*. 1977;21:247-5.
7. 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.

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 sureste 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

TABLA 1. Características clínicas, microbiológicas, evolutivas y terapéuticas de los pacientes con meningitis por *Streptococcus suis* tipo 2 comunicados en España

Caso	Año del diagnóstico	Edad/ Sexo	Profesión	Signos meníngeos/ LCR con leucocitosis (> PMN)	Lugar de aislamiento de <i>S. suis</i>	Tratamiento	Evolución	Hipoacusia residual/ intensidad	Fuente
1	1997	51/V	Criador de cerdos	Sí/sí	Sangre y LCR	Penicilina G sódica 2 MU/i.v./2 h 14 días	Curación	No	Juncal et al ⁵
2	1998	50/V	Criador de cerdos	Sí/sí	Sangre y LCR	Cefotaxima 2 g/i.v./4 h 18 días	Curación	Sí/grave	Asensi et al ⁶
3	1998	47/V	Matarife	No/sí	LCR	Penicilina G sódica 3 MU/i.v./4 h 13 días	Curación	No	Asensi et al ⁶
4	1999	30/V	Carnicero	Sí/sí	Sangre y LCR	Ceftriaxona 8 g/i.v./24 h 21 días	Curación	Sí/moderada	Geffner et al ⁷
5	1999	22/V	Matarife	Sí/sí	LCR	Cefotaxima 12 g/i.v./24 h + ampicilina 20 g/i.v./24 h 4 días Penicilina 24 MU/i.v./24 h 13 días	Curación	Sí/grave	Geffner et al ⁷
6	2004	39/V	Criador de cerdos	Sí/sí	Sangre y LCR	Ceftriaxona 2 g/i.v./12 h 14 días	Curación	Sí/moderada-grave	Luengo et al

V: varón; LCR: líquido cefalorraquídeo; PMN: predominio de polimorfonucleares; MU: millones de unidades.

de ganado porcino, acude a urgencias por un cuadro de 48 h de evolución de cefalea, fiebre, escalofríos, vómitos y malestar general. En la exploración inicial destaca PA 110/60 mmHg, temperatura de 38,5 °C, mal estado general, estupor, signos meníngeos claramente positivos y el resto de la exploración es rigurosamente normal. En la analítica sanguínea tan sólo destacaba leucocitosis (18.500 cél./ml) con neutrofilia (95%). El líquido cefalorraquídeo (LCR) era de aspecto turbio y con presión elevada, con 1.300 cél./µl (95% polimorfonucleares), proteínas 499 mg/dl y glucosa 0 mg/dl. En la tinción de Gram del líquido se observaron abundantes leucocitos y cocos grampositivos en cadenas. Con el diagnóstico de meningitis bacteriana se instauró en urgencias tratamiento empírico con ceftriaxona y vancomicina. Posteriormente, el servicio de microbiología informó del aislamiento tanto en LCR como en los hemocultivos de estreptococos alfa hemolíticos del grupo D de Lancefield, identificados como *S. suis* tipo II por el

sistema API 20 strep (BioMérieux S.A.). La susceptibilidad del microorganismo se realizó con el panel Combo Pos tipo CP1SA en el sistema MicroScan WalkAway-40 (DADE-behring). Resultó sensible a penicilina, ampicilina, cefotaxima, ceftriaxona, vancomicina y a clindamicina, por lo que se suspendió la vancomicina, pero se mantuvo la ceftriaxona en dosis de 2 g/i.v./12 h durante 14 días. La evolución clínica fue muy favorable, con rápida desaparición de la fiebre y de los signos meníngeos. Sin embargo, una semana después del ingreso, el paciente comenzó a referir hipoacusia. Tras estudio otorrinolaringológico se encontró hipoacusia perceptiva moderada bilateral, con RM coclear sin alteraciones, mientras que el estudio de los potenciales evocados auditivos (PEATC) reveló un componente transmisivo en ojo derecho así como afectación perceptiva en el oído izquierdo de características retrococleares. El paciente fue dado de alta clínicamente asintomático a excepción de la hipoacusia bilateral, pero persistía en el

seguimiento posterior de un año una hipoacusia moderada en oído derecho y moderada-grave en el oído izquierdo.

La infección por *S. suis* en humanos produce meningitis purulenta y ocasionalmente, artritis, neumonía, endocarditis y shock séptico^{2,8,9}. La mayor parte de los casos se relacionan con el contacto con cerdos y son debidos al serotipo 2, aunque se han documentado casos aislados por cepas de los serotipos 1, 4 y 14^{9,10}. Nuestro paciente tenía contacto habitual con cerdos y una fractura abierta en el antebrazo con recambio de la escayola 10 días antes del ingreso, por lo que la puerta de entrada podría ser cutánea, como ya se ha descrito con anterioridad⁷. La mortalidad de la meningitis por *S. suis* —en torno al 7%— es menor que la de otras meningitis bacterianas del adulto; sin embargo, hasta en el 40-60% de los pacientes se describe hipoacusia grave y lesión vestibular², que se ha atribuido a una laberintitis supurativa. Nuestro paciente desarrolló una hipoacusia bilateral de moderada intensidad. Aunque se han descrito ca-

sos de evolución favorable de la hipoacusia con el empleo de corticoides⁶, actualmente no existen evidencias que recomienden su uso. Creemos que, pese a su baja frecuencia, en el diagnóstico diferencial de las meningitis purulentas en pacientes con exposición a cerdos (criadores, matarifes, empleados de industrias cárnicas, etc.), debe considerarse la posibilidad de la infección por *S. suis*.

Juan Luengo-Álvarez^a,
Carlos Martín-Ruiz^a,
Juan Francisco Sánchez
Muñoz-Torrero^a
y Rosario Íñiguez-Ovando^b

^aServicio de Medicina Interna/Infecciosas.

^bLaboratorio de Microbiología. Complejo Hospitalario de Cáceres. España.

Bibliografía

1. Bartelink AKM, Kregten van E. *Streptococcus suis* as threat to pig farmers and abattoir workers. Lancet. 1995;346:1707.
2. Yen MY, Liu YC, Wang JH, Chen YS, Cheng DL. *Streptococcus suis* meningitis complicated with permanent perceptive deafness: report of a case. J Formos Med Assoc. 1994;93:349-51.
3. Perch B, Kristjansen P, Skadhauge K. Group R *Streptococci* pathogenic for man. Acta Pathol Microbiol Scand. 1968;74:69-76.
4. Arends JP, Zanen HC. Meningitis caused by *Streptococcus suis* in Human. Rev Infect Dis. 1988;10:131-7.
5. Juncal AR, Pardo F, Rodríguez I, Pérez del Molino ML. Meningitis por *Streptococcus suis*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 1997;15:76-7.
6. Asensi JM, Asensi V, Arias M, Moreno A, Pérez F, Navarro R. Meningitis por *Streptococcus suis*. A propósito de dos casos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2001;19:186-7.
7. Geffner Sclarsky DE, Moreno Muñoz R, Campillo Alpera MS, Pardo Serrano FJ, Gómez Gómez A, Martínez Lozano MD. Meningitis por *Streptococcus suis*. An Med Interna. 2001;18:317-8.
8. Trotter S, Higgins R, Brochu G, Gottschalk M. A case of human endocarditis due to *Streptococcus suis* in North America. Reviews of Infectious Diseases. 1991;13:1251-2.
9. Watkins EJ, Brooksby P, Schesweiger MS, Enright SM. Septicemia in a pig-farm worker. Lancet. 2001;357:38.
10. Gottschalk M, Segura M. The pathogenesis of the meningitis caused by *Streptococcus suis*: the unresolved questions. Vet Microbiol. 2000;76:259-72.

Endocarditis y espondilodiscitis por *Streptococcus suis*

Sr. Editor: *S. suis* es un coco gram-positivo, anaerobio facultativo que se ha relacionado con un amplio espec-

tro de infecciones en cerdos y otros animales domésticos y en el que el serotipo 2 es el más patógeno en los cerdos. La infección por *S. suis* es poco frecuente en humanos, suele presentarse en personas con antecedentes de contacto con cerdos o carne porcina cruda, con mayor predisposición en pacientes alcohólicos, esplenectomizados, diabéticos y con neoplasias^{1,2}. Presentamos el caso clínico de un paciente portador de una válvula aórtica bicúspide que presentó una endocarditis y espondilodiscitis concomitante por *S. suis*.

Un paciente de 60 años con antecedentes personales de hipertensión arterial y en tratamiento desde hacía un año es propietario de un restaurante y manipulador de carne de cerdo cruda. Ingresó por dolor lumbar de 2 meses de evolución, sudoración profusa nocturna y escalofríos y desde hacía un mes presentaba tos seca y disnea a máximos esfuerzos. No refiere fiebre, pero ingresa para estudio de dolor lumbar y se objetiva fiebre diaria. En la exploración física destacaba una frecuencia cardíaca de 110 lat./min, presión arterial 130/80 mmHg, temperatura de 38 °C, ruidos cardíacos rítmicos con soplo sistólico panfocal, estertores crepitantes bibasales, hepatomegalia de 1 cm sin esplenomegalia y pequeñas heridas de cortes cicatrizadas en el dorso de ambas manos. Refería dolor a la palpación en la región lumbar y paravertebral sin afectación neurológica. En la analítica destacaba hemoglobina 15,4 g/dl, hematocrito: 44%, leucocitos 9.600/μl (S 67%, L 18,9%) y VSG: 92 mm/h. En la radiografía de tórax se observaba una cardiomegalia a expensas de cavidades izquierdas y signos de paquipleuritis en la base derecha. El Mantoux y la serología de Brucella fueron negativos. Se realizó RM de la columna lumbar, que mostró hallazgos radiológicos compatibles con espondilodiscitis en L1-L2 con discreta afectación de tejidos paraespinales y discopatías en L2-L3, L3-L4 sin afectación radicular. En 4 hemocultivos seriados se aislaron *Streptococcus suis* tipo II, mediante sistema Vitek 2 y API® 20 Strep System de BioMérieux, con CIM para penicilina < 0,1 mg/l. Se realizó ecocardiografía transesofágica que mostró una válvula aórtica bicúspide, insuficiencia aórtica ligera-moderada y vegetación en velo posterior aórtico, vegetación doble en cara auricular del velo mitral anterior con insuficiencia moderada, fracción de eyección del 54%. Tras los resultados de los hemocultivos positivos para *S. suis*, los resultados de la ecocardiografía y de la RM, se establecieron los diagnósticos de endocarditis mitroaórtica y espon-

dilodiscitis L1-L2 por *S. suis*. Se instauró tratamiento antibiótico con ampicilina intravenosa en dosis de 2 g cada 4 h durante 8 semanas junto con gentamicina intravenosa en dosis de 1 mg/kg cada 8 h durante las primeras 2 semanas, remitiendo la fiebre y con mejoría progresiva del dolor lumbar, así como desaparición de la clínica respiratoria.

Desde el primer caso descrito de infección por *S. suis* en humanos en 1968, se han ido incrementando el número de casos en diferentes países de Asia, Canadá y Europa, incluido en España^{3,4}. Se han encontrado portadores nasales de *S. suis* en carniceros y otros profesionales que manipulan carne de cerdo cruda, por lo que *S. suis* ha sido reconocida como enfermedad ocupacional desde 1987 en el Reino Unido y en otros países de Europa. La infección en humanos aparece de forma esporádica, aunque se han descrito epidemias en Hong Kong y China y otras zonas asiáticas estacionales, principalmente en verano. Aunque se han identificado varios factores de virulencia, su papel en la patogénesis aún no se ha aclarado. En cuanto a las manifestaciones clínicas, se han descrito algunas infecciones subclínicas en humanos⁵, pero la manifestación más frecuente es la meningitis (entre el 75-85% de los casos), que se ha relacionado con sordera permanente en alrededor del 50% de los casos^{6,7}. Otras presentaciones clínicas incluyen bacteriemia y sepsis, relacionadas con una elevada mortalidad, endoftalmitis, uveítis⁸, artritis, peritonitis, enteritis, endocarditis⁹, y es más probable en pacientes con enfermedad estructural cardíaca, sacroileitis y 2 casos de espondilodiscitis que se han resuelto con tratamiento antibiótico prolongado¹⁰. La mortalidad asociada a la infección por *S. suis* varía entre el 13% en Europa y el 20% en Asia. El tratamiento de elección es la penicilina o la ampicilina intravenosa, aunque se han descrito cepas de *S. suis* en humanos resistentes a la penicilina y al ofloxacino. Es necesario el tratamiento precoz de heridas en los manipuladores de carne de cerdo para la prevención de esta infección.

Hasta este momento no hemos encontrado ningún caso publicado de infección por *S. suis* en humanos en la comunidad canaria. En las revisiones realizadas (PubMed) no hemos encontrado casos de endocarditis por *S. suis* en España, y aunque existe un caso de sacroileitis descrita en España, sólo hemos encontrado 2 casos de espondilodiscitis descritas en el mundo. El paciente presentaba una enfermedad estructural cardíaca no conocida como factor predisponente de la endocardi-