

Infección criptocócica y tratamiento inmunosupresor

Sr. Editor: Hemos leído con atención el trabajo de Barrios et al¹ sobre la meningitis criptocócica (MC) en pacientes no infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). A pesar que el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha disminuido la prevalencia de esta enfermedad, el progresivo uso de fármacos inmunosupresores representa el sustrato de nuevos casos de MC². En nuestro hospital se han diagnosticado, desde la instauración del TARGA, 28 casos de MC, de los cuales 6 (21,4%) eran pacientes no infectados por el VIH. Dos (7%) de estos pacientes estaban recibiendo tratamiento inmunosupresor: el primero era un varón de 59 años que había recibido un trasplante hepático y que con el tratamiento adecuado presentó una resolución de la infección, el segundo es el que presentamos a continuación.

Se trataba de una paciente de 84 años con antecedentes de tuberculosis en la juventud e hipertensión arterial. Un mes antes al ingreso, había sido diagnosticada de poliarteritis nudosa microscópica con insuficiencia renal, iniciándose tratamiento con prednisona (1 mg/kg/día) y micofenolato (MMF) (760 mg/día). La paciente ingresó en nuestro servicio por astenia y deterioro del estado general de una semana de evolución. A la exploración física destacaban palidez mucocutánea y ligera tendencia a la somnolencia, sin signos meníngeos ni focalidad neurológica. El hemograma era normal y en la bioquímica destacaban una creatinina 1,5 mg/dl y una urea 98 mg/dl. La tomografía computarizada (TC) craneal mostraba únicamente leve atrofia cerebral córtico-subcortical. Se realizó una punción lumbar que dio salida a un líquido cefalorraquídeo (LCR) claro, con una presión de 20 cmH₂O y con 82 leucocitos/ μ l (89% neutrófilos), proteínas de 0,59 g/l y glucosa normal. La determinación de adenosina desaminasa (ADA) fue negativa y el cultivo resultó positivo para *Cryptococcus neoformans*. Se inició tratamiento con anfotericina B liposomal (3 mg/kg/día) y 5-flucitosina (100 mg/kg/día)², se retiró el MMF y se redujeron progresivamente las dosis de prednisona hasta 10 mg/día. Al séptimo día de tratamiento se documentó plaquetopenia que obligó a retirar el tratamiento con 5-flucitosina. La evolución fue mala, con progresiva disminución del nivel de conciencia, que no mejoró a pesar de una nueva punción lumbar con drenaje de LCR por presión de salida de 25 cmH₂O. Se realizó una resonancia

magnética (RM) cerebral que mostró múltiples pequeñas lesiones parenquimatosas bilaterales, sugestivas de criptococosis. En la radiografía de tórax apareció una imagen nodular a nivel del lóbulo medio, por lo que se solicitó una TC torácica que mostró varias imágenes nodulares en el pulmón derecho sugestivas también de proceso inflamatorio por criptococo. La paciente falleció a las 2 semanas de iniciarse el tratamiento antifúngico. La necropsia evidenció múltiples focos de destrucción tisular en las meninges, parénquima cerebral, glándula tiroides, ambos pulmones y riñones, evidenciándose abundante cantidad de criptococos en la tinción con mucicarmín.

Debido a la amplia variabilidad en la presentación clínica de la MC, frecuentemente paucisintomática, su diagnóstico suele ser dificultoso³. Además, a pesar de un tratamiento correcto, que incluye la evacuación de LCR si la presión de salida es elevada, presenta una alta mortalidad², que en nuestra serie fue del 21%. Al igual que en los 2 casos presentados por Barrios et al¹, los factores de mal pronóstico publicados en diferentes series, predijeron el desenlace en nuestra paciente: edad superior a 60 años, alteración del sensorio, ausencia de cefalea, presión de apertura de LCR elevada, infección diseminada y corticoterapia⁴⁻⁶. En nuestro caso, la administración de MMF pudo también haber influido en el desarrollo de la enfermedad, pues aunque presenta una menor incidencia de infecciones oportunistas que otros inmunosupresores no deja de ser un potente inhibidor de la proliferación de linfocitos B y T⁷.

Felicitemos a los autores por su trabajo y coincidimos con ellos en la necesidad de establecer un diagnóstico y tratamiento precoces en la MC, para lo que se requiere un elevado índice de sospecha clínica, especialmente en esta nueva era de inmunosupresión.

Antoni Riera-Mestre^a,
Irma de la Haba-Vacas^a,
Antonio Vidaller-Palacín^a
y Pedro Fernández-Viladrich^b

Servicios de ^aMedicina Interna y ^bEnfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

Bibliografía

- Barrios JL, Unzaga MJ, Ezpeleta C, Cisterna R. Meningitis criptocócica en pacientes VIH negativos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:211-2.
- Saag M, Graybill R, Larsen R, Pappas P, Perfect J, Powderly W, et al. Practice Guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis*. 2000;30:710-8.
- Kiertiburanakul S, Wirojtananugoon S, Prachartam R, Sungkanuparph S. Cryptococcosis

in human immunodeficiency virus-negative patients. *Int J Infect Dis*. 2006;10:72-8.

- Diamond RD, Bennet JE. Prognostic factors in cryptococcal meningitis. A study of 111 cases. *Ann Intern Med*. 1974;80:176-81.
- Dismukes WE, Cloud G, Gallis HA, Kerkering TM, Medoff G, Craven PC, et al. Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared for six weeks. *N Engl J Med*. 1987;317:334-41.
- Dromer F, Mathoulin S, Dupont B. Comparison of the efficacy of amphotericin B and fluconazole in the treatment of cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients: Retrospective analysis of 83 cases. *Clin Infect Dis*. 1996;22 Suppl 2:154-60.
- Lipsky JJ. Mycophenolate mofetil. *Lancet*. 1996;348:1357-9.

Infección de prótesis articulares: posible papel de la transfusión perioperatoria de sangre alogénica

Sr. Editor: Aunque su incidencia en la actualidad es baja, ciertamente, la infección de una prótesis articular (IP) es una de las complicaciones más graves, ya que suele ser causa del fracaso de la misma. Por tanto, la búsqueda de factores predictores de dicha IP, y la modificación de los mismos cuando sea posible, tiene una enorme importancia clínica.

Por ello hemos leído con gran interés el estudio realizado por García-Pont et al¹, recientemente publicado en *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. En dicho artículo, los autores analizan la incidencia y las características clínicas y epidemiológicas de la IP de cadera y rodilla en pacientes intervenidos en 5 hospitales de Cataluña entre enero y junio de 2001. Los autores encontraron una incidencia acumulada de IP del 3,9%, que si bien es inferior a la de otros estudios realizados en España (5,1%)², sigue siendo superior a la que se considera aceptable hoy día (< 2%)³.

Por otra parte, mediante la aplicación de un análisis de regresión logística, sólo encuentran una asociación significativa de la diabetes mellitus y la IP (OR: 3,19; IC 95%: 1,1-9,9). Sin embargo, en la introducción, los autores citan las alteraciones de la herida quirúrgica, así como la infección de la misma, entre los factores implicados en el desarrollo de una IP. Esto estaría en concordancia con los resultados obtenidos en este trabajo, en el que de las 14 IP registradas, nueve presentaron signos de infección de la herida quirúrgica y en cinco se objetivó la presencia de una fistula de drenaje¹.

Por ello, sorprende que entre las variables estudiadas no se haya incluido la transfusión de sangre alogénica (TSA), la cual se asocia con una mayor

incidencia tanto de alteraciones de la herida quirúrgica⁴ como de infección de la misma⁵. En los mecanismos posiblemente implicados en estos efectos adversos, además de los efectos inmunodepresores de la TSA, intervienen tanto el número de unidades transfundidas como el tiempo de conservación de las mismas. De un lado, los eritrocitos de la sangre conservada en banco presentan una deformabilidad y una capacidad de liberar oxígeno en los tejidos periféricos reducidas⁶. La pérdida de ácido siálico y la exposición de residuos de fosfatidil-serina en la hojuela externa de sus membranas durante el almacenamiento hacen que los eritrocitos adquieran una mayor capacidad de fijación al endotelio inflamado de la zona quirúrgica y lo convierten en una superficie procoagulante⁷. Además, la síntesis y liberación de eritropoyetina que se encuentra disminuida como consecuencia de la inflamación asociada al traumatismo quirúrgico, puede verse aún más reducida como consecuencia del tratamiento de la anemia postoperatoria mediante TSA⁸, y debe recordarse que la eritropoyetina no sólo estimula la eritropoyesis sino también la angiogénesis. Todos estos factores pueden contribuir a la isquemia tisular y al desarrollo de alteraciones o infecciones de la herida quirúrgica. Por otro lado, los citados cambios de la composición de las membranas eritrocitarias son también señales de envejecimiento y promueven la fagocitación de los mismos por los macrófagos⁷. Obviamente, este proceso utiliza parte de la capacidad defensiva de los macrófagos, lo que puede conducir a un aumento de las infecciones postoperatorias o de la presencia de cultivos positivos.

En consecuencia, consideramos que debería explorarse la posible asociación entre IP y TSA perioperatoria. La existencia de esta asociación sería un argumento más a favor del uso en esta cirugía de alternativas a la TSA, tales como la mejora del nivel preoperatorio de hemoglobina o la recuperación perioperatoria de sangre autóloga cuya eficacia ha sido suficientemente contrastada^{9,10}.

Manuel Muñoz^a, Enrique Naveira^a,
Jorge Cuenca^b

y José Antonio García-Erce^c

^aGIEMSA, Facultad de Medicina.
Universidad de Málaga. Servicios de
^bCirugía Ortopédica y ^cHematología.
Hospital Universitario Miguel Servet.
Zaragoza. España.

Bibliografía

- García-Pont J, Blanch-Falp J, Coll-Colell R, Rosell-Abaurrea F, Tapiz-Reula A, Dorca-Badía E, et al. Infección de prótesis articulares: estudio prospectivo en 5 hospitales de Cataluña. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:157-61.
- Gómez J, Rodríguez M, Baños V, Martinex L, Claver MA, Ruiz J, et al. Infección de prótesis articulares: epidemiología y clínica. Estudio prospectivo 1992-1999. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20:74-7.
- Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infection. *N Engl J Med*. 2004;351:1645-54.
- Weber EWG, Slappendel R, Prins MH, Van der Schaaf DB, Durieux ME, Strümper D. Perioperative blood transfusions and delayed wound healing after hip replacement surgery: Effects on duration of hospitalisation. *Anesth Analg*. 2005;100:1416-21.
- Rosencher N, Kerkkamp HEM, Macheras G, Munuera LM, Menichella G, Barton D, et al. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion*. 2003;43:459-69.
- Muñoz M, Sánchez-Arrieta Y, García-Vallejo JJ, Mérida FJ, Ruiz Romero de la Cruz MD, Maldonado J. Autotransfusión pre y postoperatoria. Estudio comparativo de la hematología, bioquímica y metabolismo eritrocitario en sangre preoperatoria y sangre de drenaje postoperatorio. *Sangre*. 1999;44:433-50.
- Högman CF. Storage of blood components. *Curr Opin Hematol*. 1999;6:427-31.
- Buemi M, Galeano M, Sturiale A, Lentile R, Crisafulli C, Parisi A, et al. Recombinant human erythropoietin stimulates angiogenesis and healing of ischemic skin wounds. *Shock*. 2004;22:169-73.
- Weber EWG, Slappendel R, Hémon Y, Mähler S, Dälén T, Rouwet E, et al. Effects of epoetin alfa on blood transfusions and postoperative recovery in orthopaedic surgery: the European Epoetin Alfa Surgery Trial (EEST). *Eur J Anaesthesiol*. 2005;22:249-57.
- Carless P, Moxey A, O'Connell D, Henry D. Autologous transfusion techniques: a systematic review of their efficacy. *Transf Med*. 2004;14:123-44.

Old Pathogens and old drugs

We have read with great interest the review by Kanafani and Fowler Jr¹ in your publication. The epidemiology and the clinical management of *Staphylococcus aureus* have continued to evolve in recent years. As the authors remark this "old pathogen" remains as a challenge to health care. Beginning in the early 21st century, we have witnessed a rapidly growing crisis in antibiotic resistance, especially among micro-organisms that cause nosocomial infection². Resistance to methicillin among *S aureus* isolates is a growing problem. Thus in their paper Kanafani and Fowler Jr presented novel therapies for this methicillin-resistant *staphylococcus aureus* (MRSA)¹. Previous data evaluated the usefulness of previous generation antibacterial drug to treat infections caused by new resistant bacteria such as MRSA³. *Staphylococcus aureus* strains with MIC > 32 µg/mL to vancomycin were recently reported and those strain

were found to be sensitive in vitro to co-trimoxazole as well as to other "old" antimicrobials⁴. We present data of five SAMR bacteraemia treated successfully with some of these "classic" drugs. Five patients with SAMR bacteraemia were first line treated with either trimethoprim-sulfamethoxazole or doxycycline according to antibiogram. Three woman and two males of ages between 28 and 93 years were treated. All patients except a 28 years old male were patients with a terminal disease. Bacteraemia causes were: in two cases tracheobronchitis (treated with doxycycline), one endocarditis (trimethoprim-sulfamethoxazole), one septic arthritis and one more with no identified focus (trimethoprim-sulfamethoxazole in both). In all but septic arthritis, bacteraemia resolved in three weeks. Antibiotic treatment was fulfilled in three cases at home, once hemocultures became negative.

New drugs are not catching the emerging resistant pathogens. It was in 1943 that the work of Fleming, Florey and Chain could isolate and modified *Penicillium chrysogenum*. But already in 1952, three out of five *Staphylococcus spp.* were resistant to the antibiotic. MRSA was first described in England in the early 1960s, just months after methicillin had been introduced into clinical practice. Extensive and incorrect use in antibiotic therapy rapidly raised new resistances. The re-appearance of sensitivity to particular antimicrobials could be related to the removal of the selection pressure, among other hypothesis. Trimethoprim-sulfamethoxazole use has been documented in some jobs but after failing to respond to linezolid⁵. Other report suggest the validation as a cost-effective therapy for these drug as empirical treatment in other diseases such as Community acquired pneumonia⁶. In our patients, comfortable, not aggressive and easy to switch regimen was accomplished, becoming effective. Measures to counter the threat of rapidly escalating antimicrobial resistance include surveillance of susceptibility to and consumption of antibiotics, better compliance with measures to control infection, and as in our proposal, rational use of antibiotics to answer the new challenges from old pathogens.

Iago Villamil-Cajoto^a,
Luis Rodríguez-Otero^b,
Alfonso Van den Eynde-Collado^a
y María José Villacian-Vicedo^c

^aMedicina Interna. ^bServicio de Microbiología. Hospital Clínico. Santiago de Compostela. ^cSergas. Atención Primaria. España.