

la barrera epitelial causada por infecciones víricas³. El Houmami *et al.*⁴ estudiaron 9 brotes causados por *K. kingae* en 27 niños, de los cuales 24 sufrieron infecciones osteoarticulares y en la mayoría de los pacientes se identificaron infecciones víricas asociadas causantes de úlceras orales.

La toma de hemocultivos para el diagnóstico de bacteriemia sin foco, en estos pacientes con daños en la mucosa oral, permitiría anticiparnos a patologías graves derivadas del tropismo de este microorganismo por el tejido osteoarticular y el endocardio. De hecho, la bacteriemia sin foco es la segunda presentación más común de *K. kingae* en pacientes pediátricos⁵. Sin embargo, la sospecha por parte del clínico de esta patología es compleja, porque el cuadro clínico suele ser leve⁶. Dubnov-Raz *et al.*⁷ estudiaron un total de 322 infecciones con 140 casos de bacteriemia oculta (43,6%) en niños menores de 36 meses. Los pacientes en estudio no tenían fiebre, leucocitosis ni reactantes de fase aguda elevados.

La relevancia adquirida por este microorganismo podría estar relacionada con una disminución de las infecciones esqueléticas causadas por *Haemophilus influenzae* debido a la vacunación generalizada⁸, a la mejora en las técnicas de cultivo como la inoculación de viales de hemocultivo con muestras de líquido articular⁹, así como al desarrollo de varios métodos comerciales para identificar este microorganismo, como la tarjeta NH Vitek2 y la espectrometría de masas⁶. Además, el empleo de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos sobre muestra directa de líquido articular ha supuesto un gran avance¹⁰. Sin embargo, estas técnicas son caras, a menudo laboriosas y no están disponibles en todos los laboratorios, y existen muy pocos datos sobre el empleo de estas técnicas sobre hemocultivo positivo.

El *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI)¹¹ incluye *K. kingae* en el grupo HACEK y recomienda los mismos puntos de corte de sensibilidad a antimicrobianos para microorganismos de difícil crecimiento, entre los que se incluye *K. kingae*. En 2020, el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) ha establecido puntos de corte específicos para *K. kingae*¹², por lo que en el caso que nos ocupa la cepa era resistente a penicilina, ya que presentaba una CMI de 0,064 µg/ml.

Nuestro trabajo se centra en la conveniencia de protocolizar la toma de un hemocultivo en aquellos pacientes pediátricos con afectación oral con el fin de descartar una bacteriemia oculta por *K. kingae* dado el porcentaje de colonización en niños menores de 2 años y la clínica benigna de este tipo de infección. La herramienta diagnóstica actual en hemocultivo positivo sigue siendo principalmente la identificación sobre crecimiento en cultivo convencional. Por ello el microbiólogo debe estar especialmente sensibilizado con este tipo de microorganismo para evitar su valoración como contaminante y así proporcionar información para la toma de decisiones que eviten infecciones complicadas como endocarditis y artritis séptica. EUCAST y CLSI difieren en los puntos de corte de sensibilidad a la penicilina para este microorganismo. Dada la relevancia que ha ido adquiriendo *K. kingae* como patógeno invasivo en los

últimos años, vemos justificado el uso del criterio europeo porque está adaptado a esta especie.

Bibliografía

- Gravel J, Ceroni D, Lacroix L, Renaud C, Grimard G, Samara E, et al. Association between oropharyngeal carriage of *Kingella kingae* and osteoarticular infection in young children: A case-control study. *CMAJ*. 2017;189:E1107–11, <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.170127>.
- Basmaci R, Bonacorsi S. *Kingella kingae*: From carriage to infection. *CMAJ*. 2017;189:E1105–6, <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.170843>.
- Basmaci R, Bonacorsi S, Ilharberde B, Doit C, Lorrot M, Kahil M, et al. High respiratory virus oropharyngeal carriage rate during *Kingella kingae* osteoarticular infections in children. *Future Microbiol*. 2015;10:9–14, <http://dx.doi.org/10.2217/fmb.14.117>.
- El Houmami N, Minodier P, Dubourg G, Mirand A, Jouve JL, Basmaci R, et al. Patterns of *Kingella kingae* disease outbreaks. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:340–6, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000001010>.
- Yagupsky P. Diagnosing *Kingella kingae* infections in infants and young children. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15:925–34, <http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2017.1381557>.
- Dubnov-Raz G, Ephros M, Garty BZ, Schlesinger Y, Maayan-Metzger A, Hasson J, et al. Invasive pediatric *Kingella kingae* infections: A nationwide collaborative study. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:639–43, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e3181d57a6c>.
- Wong M, Williams N, Cooper C. Systematic review of *Kingella kingae* musculoskeletal infection in children: Epidemiology, impact and management strategies. *Pediatric Health Med Ther*. 2020;11:73–84, <http://dx.doi.org/10.2147/PHMT.S217475>.
- Principi N, Esposito S. *Kingella kingae* infections in children. *BMC Infect Dis*. 2015;15:260, <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-015-0986-9>.
- Ilharberde B, Bidet P, Lorrot M, Even J, Mariani-Kurkdjian P, Liguori S, et al. New real-time PCR-based method for *Kingella kingae* DNA detection: Application to samples collected from 89 children with acute arthritis. *J Clin Microbiol*. 2009;47:1837–41, <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00144-09>. Erratum in *J Clin Microbiol*. 2009 Sep;47(9):3071.
- M45. Methods for antimicrobial dilution and disk susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria. 3rd edition Wayne, PA.: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015. p. 32e5.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0, 2020. www.eucast.org.

Alicia Serrera^{a,*}, Lucía Rodríguez-Cuitiño^b y Fernando Cabañas^c

^a Departamento de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Quironsalud Madrid, Madrid, España

^b Departamento de Pediatría y Neonatología, Hospital Universitario Quironsalud Madrid, Madrid, España

^c Departamento de Pediatría y Neonatología, Hospital Universitario Quironsalud Madrid, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aliserrera@hotmail.com (A. Serrera).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.09.013>

0213-005X/ © 2020 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Voriconazol y tamsulosina: interacción farmacológica clínicamente relevante



Voriconazole and tamsulosin: A clinically relevant drug-drug interaction

Las interacciones farmacológicas se producen cuando la actividad de un fármaco se ve modificada por la acción de otro, ya sea aumentando o disminuyendo su efecto. Determinadas interacciones pueden comportar un fracaso terapéutico o provocar toxicidad,

por lo que es necesario identificarlas de forma precoz para poder optimizar el tratamiento, garantizando su eficacia y seguridad¹.

Presentamos un caso clínico en el que un paciente recibió simultáneamente voriconazol y tamsulosina, un antagonista del receptor adrenérgico $\alpha 1A$, observándose una interacción farmacológica relevante clínicamente.

Varón de 66 años fumador y hábito enólico activo, que ingresó por síndrome constitucional, sensación distérmica y tos con expectoración de 2 meses de evolución. Como antecedentes patológicos presentaba hipertensión arterial, dislipidemia, síndrome de Leriche, hiperuricemia y lesiones residuales pulmonares por haber

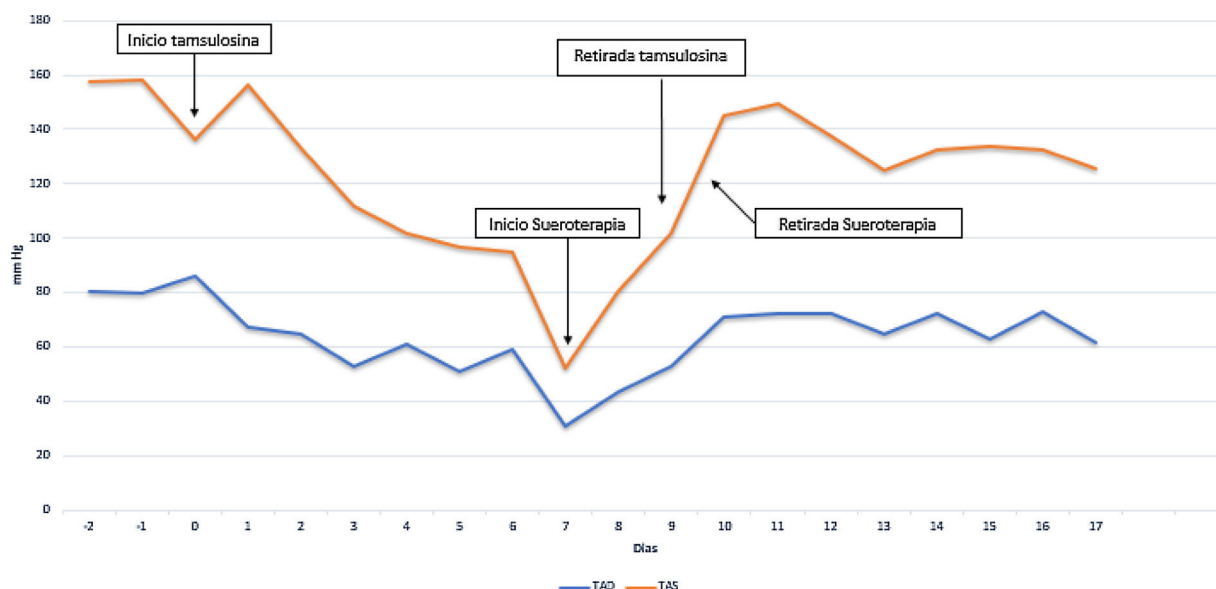


Figura 1. Evolución de la tensión arterial sistólica y de la tensión arterial diastólica media del paciente en relación con el tiempo y la modificación del plan farmacoterapéutico.

padecido tuberculosis pulmonar a los 17 y 25 años. En la exploración física inicial destacaba un estado caquéctico, el paciente estaba febril y a la auscultación respiratoria presentaba hipofonesis en lóbulo superior izquierdo.

En la radiografía de tórax, y en la TAC torácica se objetivaron múltiples bullas pulmonares junto a ocupación de ellas y opacidades pulmonares de predominio izquierdos. Se realizaron múltiples cultivos de esputo que resultaron positivos para *Aspergillus fumigatus*. Las precipitinas para *Aspergillus fumigatus* también fueron positivas. Dado el cuadro clínico junto a los hallazgos radiológicos y microbiológicos se orientó como una aspergilosis broncopulmonar crónica cavitada por lo que se inició tratamiento con voriconazol y amfotericina B nebulizada. A las 2 semanas de ingreso, el paciente presentó un episodio de retención aguda de orina que obligó a practicarle un sondaje vesical e iniciar tamsulosina para facilitar su manejo, fármaco nunca antes prescrito en el paciente. Siete días después del inicio de tamsulosina se registró un episodio de disminución brusca y sintomática de la tensión arterial (TA), con valores de tensión arterial sistólica de hasta 52 mm Hg y tensión arterial diastólica de 31 mm Hg, sin evidencia de hipovolemia (ni sangrado, ni deshidratación), ni alteración que sugiriesen un shock cardiogénico o séptico (con revisión de hemocultivos negativos). Se administraron 500 ml de suero fisiológico, consiguiendo incrementar la tensión arterial sistólica a 80 mm Hg y la tensión arterial diastólica a 43 mm Hg. Posteriormente se instauró sueroterapia con mejoría progresiva de la TA (fig. 1).

En el proceso de revisión diaria del tratamiento, después de constatar que no se había realizado cambios recientes en el tratamiento antihipertensivo (estaba en tratamiento con amlodipino 5 mg de manera crónica), se observó la posibilidad de interacción farmacológica entre voriconazol y tamsulosina. La administración simultánea de ambos fármacos puede originar un incremento de las concentraciones plasmáticas de tamsulosina por inhibición de su metabolismo, acompañado de un aumento de su efecto farmacológico. En el caso descrito, la interacción farmacológica se manifestó como una potenciación del efecto hipotensor de la tamsulosina. Consecuentemente, se revisó la relación beneficio/riesgo de mantener tamsulosina en el esquema farmacoterapéutico y finalmente se decidió retirar el fármaco. Durante los siguientes días la TA del paciente fue incrementándose de manera progresiva, pudiéndose retirar las medidas de soporte instauradas y logrando un control de la TA en rangos de normalidad.

La tamsulosina es un sustrato de las isoenzimas del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) y 3A4 (CYP3A4)². El voriconazol es metabolizado principalmente por las isoenzimas CYP2C19 y, en menor medida por, CYP3A4 y CYP2C9. Además, tiene el potencial de ser un inhibidor de estas 3 isoenzimas, considerándose un inhibidor potente del CYP3A4^{3,4}. Se ha demostrado que la administración conjunta de tamsulosina con inhibidores potentes del CYP2D6 solo tiene un efecto limitado sobre la exposición a tamsulosina, mientras que con inhibidores potentes del CYP3A4 la duplican^{3,5,6}. En este caso, la coadministración de tamsulosina y voriconazol se relacionó con cambios hemodinámicos (hipotensión) derivados del posible incremento de la concentración plasmática de tamsulosina. Cabe destacar que en la bibliografía no existe ningún caso publicado que relacione esta interacción. Sin embargo, al no disponer de estudio farmacocinético, no se puede descartar la posibilidad de que se trate de un «fenómeno de primera dosis» asociado al inicio de tratamientos con tamsulosina⁷, aunque en este caso el efecto clínico se observó a los 7 días del inicio.

Teniendo en cuenta el potencial de interacción farmacológica entre tamsulosina (sustrato) y voriconazol (inhibidor) y la relevancia clínica de un posible aumento de la actividad hipotensora de tamsulosina, se debería valorar adecuadamente la relación beneficio/riesgo de la administración simultánea de los 2 fármacos, planteando alternativas siempre que sea posible.

Bibliografía

- Baxter Stockley K. Interacciones farmacológicas. 2.ª ed. Barcelona: Pharma editores; 2007.
- Kamimura H, Oishi S, Matsushima H, Watanabe T, Higuchi S, Hall M, et al. Identification of cytochrome P450 isozymes involved in metabolism of the α_1 -adrenoceptor blocker tamsulosin in human liver microsomes. *Xenobiotica*. 1998;28:909–22.
- Troost J, Tatami S, Tsuda Y, Mattheus M, Mehlburger L, Wein M, et al. Effects of strong CYP2D6 and 3A4 inhibitors, paroxetine and ketoconazole, on the pharmacokinetics and cardiovascular safety of tamsulosin. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72:247–56.
- Micromedex® solution. Interacciones de fármacos [consultado May 2020]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com>.
- Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of voriconazole. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45:649–63.
- Miyazawa Y, Forrest A, Schentag JJ, Kamimura H, Swartz H, Ito Y. Effect of concomitant administration of cimetidine hydrochloride on the pharmacokinetic and safety profile of tamsulosin hydrochloride 0.4 mg in healthy subjects. *Curr Ther Res*. 2002;63:15–26.
- Bird ST, Delaney JA, Brophy JM, Etminan M, Skeldon SC, Hartzema AG. Tamsulosin treatment for benign prostatic hyperplasia and risk of severe hypotension in men

aged 40–85 years in the United States: Risk window analyses using between and within patient methodology. *BMJ*. 2013;347:f6320.

Carlos Javier Parramón-Teixidó^{a,*}, Alba Pau-Parra^a,
Joaquín Burgos^b y David Campany^a

^a Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Vall d'Hebron,
Barcelona, España

^b Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Vall
d'Hebron, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlosjparramon@gmail.com
(C.J. Parramón-Teixidó).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.10.003>

0213-005X/ © 2020 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Micro-
biología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Fungemia relacionada con catéter por *Geotrichum capitatum* en una paciente pediátrica inmunocompetente



'Catheter-related fungemia caused by *Geotrichum capitatum* in an immunocompetent pediatric patient'

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) están causadas principalmente por *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. Sin embargo, existen hongos emergentes como *Geotrichum capitatum* (actualmente *Saprochaete capitata*) que se caracteriza por producir IFI en el paciente inmunodeprimido, principalmente con neutropenia prolongada y enfermedad oncohematológica¹. Otros factores de riesgo, como en otras infecciones fúngicas, son la presencia de catéter venoso central (CVC), recibir nutrición parenteral, uso de antibioterapia de amplio espectro, corticoterapia, quimioterapia, y disrupción de la barrera cutáneo-mucosa, habiéndose descrito brotes nosocomiales y mayor incidencia en ciertas áreas geográficas como Italia, Francia, Turquía y España.

Existen publicaciones de casos de IFI causadas por *Geotrichum* spp. en pacientes pediátricos oncohematológicos^{2–4}, sin embargo, hay pocos casos descritos de infección en inmunocompetentes⁵, sin existir publicaciones de casos en la edad pediátrica.

Presentamos un caso de fungemia por *Geotrichum capitatum* relacionado con catéter en una lactante de 4 meses. Presenta cuadro compatible con obstrucción intestinal, por lo que es intervenida de urgencia. En el postoperatorio, ingresa en UCI, se coloca un CVC y se continúa tratamiento con ceftriaxona y metronidazol. Precisa nutrición parenteral durante 13 días. Al 7.º día posquirúrgico presenta febrícula con aislamiento de *Enterococcus faecalis* en la herida quirúrgica, por lo que se realiza cambio antibiótico a piperacilina-tazobactam; la paciente es reintervenida por eventración de epiplón y presenta irritabilidad y fiebre a las 48 h. Se extraen analítica y nuevas muestras microbiológicas (hemocultivo y líquido ascítico) y se asocia linezolid al tratamiento. Ante la persistencia de fiebre, se decide retirar el CVC y se envía para realizar cultivo.

En el cultivo de la punta del catéter y en los hemocultivos se aísla un hongo levaduriforme, por lo que se inicia tratamiento empírico con fluconazol, que se sustituye por anfotericina B liposomal cuando se confirma el aislamiento de *Geotrichum capitatum* (fig. 1A, B). El estudio de extensión resulta negativo, así como la detección de galactomanano. La paciente evoluciona favorablemente, sin aislamiento microbiológico en los hemocultivos de control y se completa tratamiento durante 14 días. Se realiza estudio de inmunodeficiencia celular, que resulta normal y se constata la ausencia de neutropenia. Como complicaciones, a la semana de tratamiento con anfotericina B presenta hipopotasemia.

Geotrichum capitatum es un hongo emergente con una mortalidad superior al 70% en pacientes inmunodeprimidos. En este grupo de pacientes, la presentación clínica es similar a la de la candidemia, pero con mayor frecuencia de enfermedad diseminada.

El conocimiento de la patogenia del hongo y la respuesta inmunitaria del huésped son herramientas imprescindibles para

el manejo de estas infecciones. Nuestra paciente presenta varios factores predisponentes, como el uso de nutrición parenteral, antibioterapia de amplio espectro, antecedente de cirugía y ser portadora de CVC. Dado que es un hongo que forma parte de la microbiota habitual de la piel, tracto digestivo y respiratorio, se podría considerar como puerta de entrada la disrupción de la barrera mucosa o cutánea, con colonización del CVC y posterior fungemia. A pesar de la alta virulencia y mal pronóstico descritos, la buena evolución de nuestra paciente se podría explicar por su condición inmunocompetente, además de la retirada precoz del CVC.

El diagnóstico se realiza generalmente por aislamiento en hemocultivos. Los hongos del género *Geotrichum* crecen en agar Sabouraud con colonias blancas de aspecto cremoso, que pueden confundirse con el género *Candida*, pero en el examen microscópico de la tinción Gram, a diferencia de esta, se observan blastoconidias que emergen de las arthroconidias en forma de «palo de hockey». La temperatura óptima de crecimiento es de 30 °C. Por lo general, *Geotrichum* spp. es un hongo muy asacarolítico, y en concreto, *Geotrichum capitatum* solo fermenta glucosa y galactosa, y tampoco tiene capacidad de hidrolizar urea. Se han descrito casos de reactividad cruzada en la prueba de detección del antígeno de galactomanano de *Aspergillus* spp.⁴, circunstancia que no sucedió en nuestra paciente.

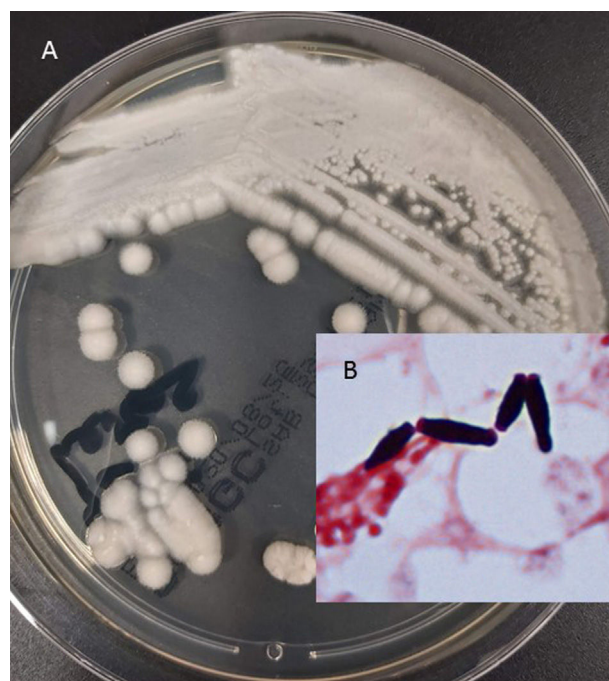


Figura 1. A. Morfología macroscópica de colonias de *Geotrichum capitatum* tras 48 h de incubación en agar Sabouraud. B. Arthroconidia en tinción de Gram a partir de frasco de hemocultivo (1.000x).