

Reacción de Jarisch-Herxheimer grave en fiebre recurrente transmitida por garrapatas

Severe Jarisch-Herxheimer reaction in tick-borne relapsing fever

Sr. Editor:

Borrelia hispanica (*B. hispanica*) produce la fiebre recurrente endémica transmitida por garrapatas (FRTG) del género *Ornithodoros*. En España su incidencia es $< 0,2/100.000$ habitantes/año, probablemente infraestimada por la baja sospecha y dificultad en el diagnóstico¹. Predomina en zonas rurales de Andalucía, Castilla y León y Extremadura, de forma aislada o en pequeños brotes, más frecuentemente en verano². La mortalidad se sitúa entre el 2-5%, siendo más frecuente durante la crisis febril¹. La reacción de Jarisch-Herxheimer (RJH) se ha descrito en infecciones por espiroquetas y sus síntomas son similares a los del propio episodio febril. Suele ser reversible y raramente es grave. Describimos un caso de fiebre recurrente en el que tras iniciar tratamiento se produjo esta reacción con afectación cardiovascular de carácter muy grave. Niña de 12 años previamente sana, residente en medio rural, con cuadro de 4 días de fiebre elevada, cefalea, vómitos y lumbalgia. Convivía con un perro desde hacía 10 días. Presentaba afectación del estado general sin foco responsable de la fiebre ni otros datos destacables en la exploración. En la analítica destacaba: proteína C reactiva 348 mg/L, procalcitonina 3 ng/ml y trombopenia de $24.000/\text{mm}^3$, con numerosas espiroquetas en el frotis sanguíneo (fig. 1). Con sospecha de borreliosis ingresa para tratamiento con doxiciclina intravenosa. A las dos horas de su administración presenta taquicardia, hipotensión, palidez y sudoración, precedido de un vómito. Se realiza ventilación con bolsa y máscara y expansión volumétrica. A los 10 minutos presenta disminución del nivel de conciencia, SatO_2 85%, bradicardia e hipotensión. Tras reanimación cardiopulmonar es trasladada a la UCI. A su llegada presentaba mal estado general, obnubilación, palidez, mala perfusión periférica y sufusiones conjuntivales. Dificultad respiratoria moderada, secreciones sanguinolentas por cavidad oral y crepitantes bilaterales, SatO_2 de 92% (FiO_2 0,28), taquicardia sinusal a 170 lpm e hipotensión 60/30 mmHg. Se intuba y conecta a ventilación mecánica con PEEP elevada. Se inicia dobutamina 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, sedoanalgesia, diuréticos y se cambia antibioterapia a ceftriaxona 2 g/día, disminuyendo la frecuencia cardíaca y mejorando la presión arterial.

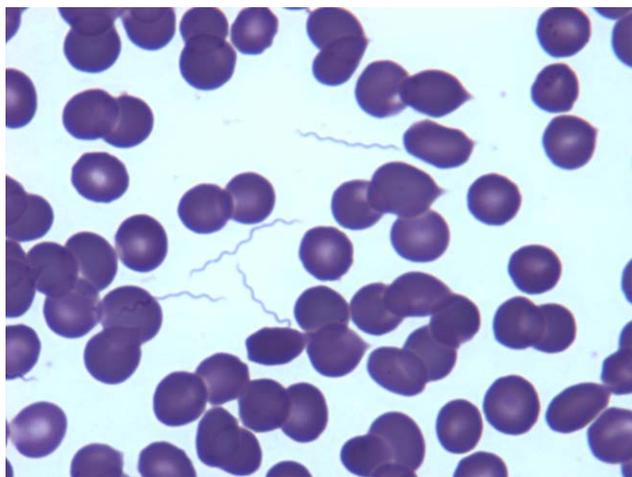


Figura 1. Frotis de sangre periférica en el que se observan formaciones filamentosas onduladas extracelulares, identificadas como espiroquetas.

Se objetiva disfunción ventricular izquierda por ecocardiografía transtorácica, con fracción de eyección del 40%, septo disquinético, elevación de troponina I 9,81 ng/ml y CK-MB 25,2 ng/ml y descenso del segmento ST. Desde su llegada, situación de edema pulmonar con datos de shock cardiogénico por termodilución ($\text{PiCCO}_2^{\text{®}}$, Pulson Medical Systems, Munich, Alemania): índice cardíaco de 2,8 l/min/m², contractilidad ventrículo izquierdo 560 mmHg/s, índice de agua extravascular pulmonar 14 ml/kg y resistencias sistémicas indexadas 1100 dyn·s·cm⁻⁵·m². Lactato inicial 6 mmol/L. Buena evolución al tratamiento instaurado, es extubada al tercer día, con control ecocardiográfico sin hallazgos patológicos, permitiendo suspensión de dobutamina al cuarto día del ingreso. Permanece afebril, con descenso progresivo de reactantes de fase aguda. Hemocultivo y cultivo LCR negativo, serología luética y a *Leptospira* negativa, con positividad para *B. burgdorferi*. PCR en sangre y LCR de *Leptospira* y *B. burgdorferi* negativas, así como en orina para *Leptospira* en la segunda semana. PCR en sangre a *B. hispanica* positiva. El perro fue examinado sin encontrar parásitos. La paciente permaneció 8 días en UCI y fue dada de alta a domicilio tras 23 días de hospitalización y 21 días de ceftriaxona, sin secuelas, tratamiento adicional ni nuevos episodios febriles tras 4 meses de seguimiento.

El diagnóstico de FRTG está basado en la clínica apoyado en la visualización directa de borrelias en el frotis de sangre periférica, visibles hasta en el 70% de los casos en los picos febriles². En nuestro caso la revisión del frotis sanguíneo por la trombocitopenia orientó el diagnóstico, llevando al tratamiento precoz, sin que ello evitara las complicaciones referidas. Fue posible la realización de PCR en sangre extraída al ingreso, hallándose positividad para *B. hispanica* y serología positiva a *B. burgdorferi*, dada la conocida reactividad cruzada entre especies de la misma familia y con otras bacterias y virus^{1,3}. Si bien la afectación cardíaca es conocida en la borreliosis de Lyme⁴, es infrecuente en la FRTG, habiendo sido descrita en casos aislados^{5,6}. El curso clínico de nuestra paciente se complicó con la RJH. Esta reacción se ha comunicado hasta en el 54% de los casos de FRTG, normalmente en las tres primeras horas de la administración del antibiótico, independientemente de la dosis empleada^{7,8}. El mecanismo responsable de su aparición no es bien conocido. En base a los estudios realizados hasta la fecha, podría ser el resultado de la liberación de endotoxinas y elevación de citocinas. En esta dirección se han investigado diferentes estrategias preventivas, siendo los anticuerpos anti-TNF α y, en algunos casos, los esteroides los únicos que han demostrado disminuir su incidencia⁷. Aunque generalmente es leve, resolviéndose sin tratamiento en 12-24 horas, existe un 5% de casos graves, más frecuentemente en pacientes con sífilis⁷, por lo que se recomienda la observación del paciente hasta al menos dos horas después de iniciar el tratamiento. Nuestra paciente presentó afectación miocárdica con colapso vascular en relación con la doxiciclina, con necesidad de drogas vasoactivas durante 4 días, pese a lo cual su recuperación fue completa sin secuelas. Aunque la doxiciclina es el tratamiento de elección, las cefalosporinas de tercera generación son la alternativa en casos graves y pueden erradicar la posible infección residual en el SNC⁹.

Bibliografía

- Escudero-Nieto R, Guerrero-Espejo A. Enfermedades producidas por *Borrelia*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:232-40.
- Cutler SJ. Relapsing fever - a forgotten disease revealed. *J Appl Microbiol*. 2010;108:1115-22.
- Agüero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:484-509.
- Fish AE, Pride YB, Pinto DS. Lyme carditis. *Infect Dis Clin N Am*. 2008;22:275-88.

5. Dworkin MS, Schwan TG, Anderson Jr DE, Borchardt SM. Tick-Borne relapsing fever. *Infect Dis Clin North Am*. 2008;22:449-68.
6. Londoño D, Bai Y, Zückert WR, Gelderblom H, Cadavid D. Cardiac apoptosis in severe relapsing fever borreliosis. *Infect Immun*. 2005;73:7669-76.
7. Pound MW, May DB. Proposed mechanisms and preventative options of Jarisch-Herxheimer reactions. *J Clin Pharm Therap*. 2005;30:291-5.
8. Elvira J, López A, Piña JM, Girón JA. Infecciones por *Borrelia*. Enfermedad de Lyme. Formas clínicas. Actitudes terapéuticas. *Medicine*. 1998;7:3676-81.
9. Larsson C, Andersson M, Bergström S. Current issues in relapsing fever. *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22:443-9.

Patricia García-Soler^{a,*}, Esmeralda Núñez-Cuadros^b,
Guillermo Milano-Manso^a y Pedro Ruiz Sánchez^c

^a Servicio de Cuidados Intensivos y Urgencias Pediátricas, Hospital Regional Universitario Materno Infantil Carlos Haya, Málaga, España

^b Sección de Infectología Pediátrica, Hospital Regional Universitario Materno Infantil Carlos Haya, Málaga, España

^c Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Regional Universitario Materno Infantil Carlos Haya, Málaga, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pagarsol79@gmail.com (P. García-Soler).

doi:10.1016/j.eimc.2011.01.019

Identificación de *Mycobacterium tuberculosis* por inmunocromatografía a partir de cultivos sólidos

Identification of *Mycobacterium tuberculosis* by immunochromatography from solid cultures

Sr. Editor:

La tuberculosis continúa siendo un problema en todo el mundo. Desde el punto de vista clínico es muy importante diferenciar el complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) de otras micobacterias con el fin de aplicar cuanto antes un tratamiento adecuado. Actualmente, la hibridación con sondas de ácidos nucleicos es el método empleado en la identificación de *M. tuberculosis*. En los últimos años han aparecido en el mercado métodos rápidos de inmunoanálisis cromatográfico que detectan el antígeno MPT64, segregado específicamente por el complejo *M. tuberculosis* durante el crecimiento en cultivo. Estos métodos se han evaluado sobre todo a partir de cultivos líquidos, con una sensibilidad del 95-100% y una especificidad del 100%, son sencillos, rápidos y asequibles a cualquier laboratorio¹⁻⁸. Su rendimiento a partir de cultivos en medio sólido no ha sido bien establecido⁴. Nosotros determinamos recientemente la utilidad del método BD MGIT Tbc ID[®] (Becton Dickinson, EE. UU.), propuesto para la detección de *M. tuberculosis* en medio líquido de Middlebrook 7H9, obteniendo buenos resultados (sensibilidad del 98% y especificidad del 100%)⁹. Nuestro nuevo objetivo ha sido comprobar su rentabilidad a partir de cultivos en medio sólido, en comparación con el método SD BIOLINE TB Ag MPT64 Rapid[®] (Standard Diagnostic, Korea), que dispone de un tampón de extracción de antígeno para este cometido.

Se analizaron 25 cepas de *M. tuberculosis* identificadas por hibridación con sondas de ADN Accuprobe[®] (Gen-Probe, bioMérieux, Francia) y cultivadas en medio de Löwenstein-Jensen. Para la preparación del inóculo de reacción se suspendieron 3-4 colonias en 200 µl de solución salina, en el caso del método BD MGIT Tbc ID, y en 200 µl de tampón de extracción para el método SD BIOLINE TB Ag MPT64 Rapid. Un volumen de 100 µl de este inóculo fue depositado en el pocillo de muestra del dispositivo de análisis correspondiente y, transcurridos 15 minutos, se registró el resultado. La presencia de dos bandas de color rosa-rojo en la ventana de resultados, una en la posición «C» (control) y otra en la posición «T» (análisis) donde se localiza el anticuerpo monoclonal anti-MPT64, fue indicativa de la detección de *M. tuberculosis*.

Las 25 cepas ensayadas dieron positiva la prueba inmunocromatográfica con ambos métodos. En el método BD MGIT Tbc ID la coloración de las bandas de reacción fue perceptible aproxima-

madamente a los 10 minutos y la intensidad máxima del color apareció a los 15 minutos, mientras que en el método SD BIOLINE TB Ag MPT64 Rapid el color de las bandas fue evidente y de intensidad máxima a los 5 minutos. Por otra parte, la coloración de la banda de análisis fue menos intensa en todas las cepas con el primer método, y en nueve de ellas (36%) fue francamente débil. Estas mismas cepas ensayadas de nuevo con método BD MGIT Tbc ID pero utilizando tampón de extracción de antígeno, en vez de solución salina, mostraron mayor intensidad del color, lo que demuestra la importancia del tampón para poner de manifiesto el antígeno.

Los métodos de inmunoanálisis cromatográfico son una alternativa excelente a los métodos de biología molecular para la identificación de *M. tuberculosis*. Los resultados falsos negativos sólo se detectan en cepas de *M. bovis* que no producen antígeno y en cepas de *M. tuberculosis* con mutaciones del gen *mpt64*². El método BD MGIT Tbc ID evaluado por nosotros puede utilizarse a partir de cultivos en medio sólido, empleando solución salina para la preparación del inóculo de reacción. No obstante, la intensidad de color de la banda de análisis es más débil que la obtenida a partir de cultivos líquidos. Esta circunstancia, aunque no invalida el resultado, puede dificultar la interpretación de la prueba. El método SD BIOLINE TB Ag MPT64 Rapid, que dispone de un tampón de reacción para cepas procedentes de medios sólidos, no presenta este problema y ofrece un menor tiempo de respuesta diagnóstica. Por lo que concluimos que los dos métodos son apropiados para la identificación de *M. tuberculosis* a partir de cultivos sólidos si el inóculo se prepara con solución tampón.

Bibliografía

1. Abe C, Hirano K, Tomiyama T. Simple and rapid identification of the *Mycobacterium tuberculosis* complex by immunochromatographic assay using anti-MPB64 monoclonal antibodies. *J Clin Microbiol*. 1999;37:3693-7.
2. Hasegawa N, Miura T, Ishii K, Yamaguchi K, Lindner TH, Merritt S, et al. New simple and rapid test for culture confirmation of *Mycobacterium tuberculosis* complex: a multicenter study. *J Clin Microbiol*. 2002;40:908-12.
3. Wang JY, Lee LN, Lai HC, Hsu HL, Jan IS, Yu CJ, et al. Performance assessment of the Capilia TB assay and the BD ProbeTec ET system for rapid culture confirmation of *Mycobacterium tuberculosis*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;59:395-9.
4. Park MY, Kim YJ, Hwang SH, Kim HH, Lee EY, Jeong SH, et al. Evaluation of an immunochromatographic assay kit for rapid identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex in clinical isolates. *J Clin Microbiol*. 2009;47:481-4.
5. Ismail NA, Baba K, Pombo D, Hoosen AA. Use of an immunochromatographic kit for the rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* from broth cultures. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13:1045-7.
6. Lee JC, Yu FL, Lin MH, Huang GS, Chang CY, Cheng CL, et al. Utility of immunochromatographic assay for detecting *Mycobacterium tuberculosis* from positive BACTEC MGIT 960 cultures. *J Biomed Lab Sci*. 2010;22:64-8.