

Cartas al Editor

Infeción meningocócica probable en paciente con hemoglobinuria paroxística nocturna y tratamiento con eculizumab

With paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and treatment with eculizumab

Sr. Editor:

Recientemente ha sido publicada una serie de 25 pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) tratados con eculizumab (ECM), un anticuerpo monoclonal humanizado frente a la fracción C5 del complemento, donde no se describe ninguna infección¹. Sin embargo los estudios de comercialización y la EMEA² alertaron sobre el riesgo de infección meningocócica (IM). Presentamos una paciente, incluida en dicha serie, que desarrolló una IM probable con fecha posterior a la publicación del artículo.

Mujer de 45 años de edad, con HPN en tratamiento con ECM (900 mg cada dos semanas) desde 2008. Vacunada previamente

frente a los serotipos A y C de *Neisseria meningitidis* (MENCEVAX AC®). Consulta por fiebre de 40 °C de cuatro días y una erupción cutánea. Al inicio se automedicó con ciprofloxacino (500 mg/12 h vo). Negaba contactos sexuales de riesgo y viajes recientes. En la exploración no se evidenciaron signos de afectación neurológica; TA 120/75 y frecuencia cardíaca de 80 lpm. En MMII se apreciaron lesiones necróticas, pustulosas y purpúricas que se generalizaron posteriormente (fig. 1a,1b y 1c). Se asociaron con artritis de tobillo y artralgias inflamatorias en codo y carpo izquierdos. En la bioquímica destacaban urea 69 mg/dl y creatinina 2,43 mg/dl y en el hemograma: 2.200 leucocitos/ μ l, 1.300 pmn/ μ l, hemoglobina 6,9 g/dl y 80.000 plaquetas/ μ l. Los hemocultivos y el cultivo de biopsia cutánea fueron negativos. La histología de la biopsia cutánea se informó como intenso infiltrado neutrofílico en epidermis con distribución perivascular y trombo intravascular, compatible con vasculitis séptica (fig. 1d). Ante la ausencia de clínica neurológica, el tratamiento antibiótico previo y la trombopenia, no se realizó punción lumbar. Fue tratada con ceftriaxona 2 g iv/24 h, metilprednisolona 40 mg iv/12 h y se suspendió ECM con mejoría

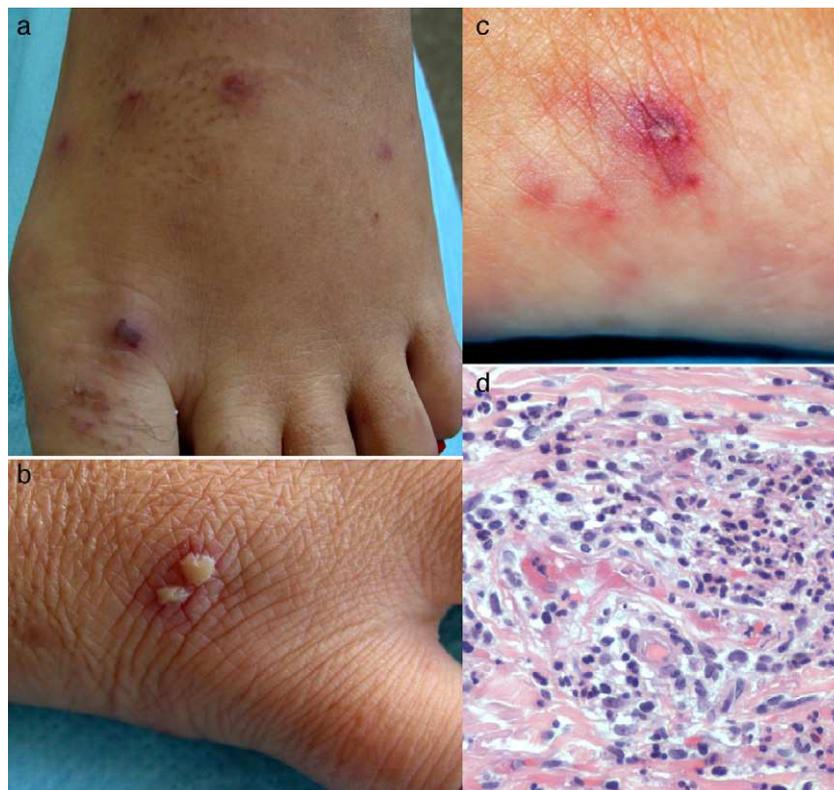


Figura 1. (a,b,c) Lesiones vasculíticas y pustulosas en diferentes estadios evolutivos. (d) Biopsia cutánea con infiltrado neutrofílico perivascular y trombo intravascular.

de las manifestaciones articulares y una progresiva resolución de las lesiones cutáneas. En estudio inmunológico destacaban: CH50 72,6 UEq/ml (VN > 190); C5 65,9 mg/dl; Ac IgG frente a *Haemophilus B* 2,76 mg/l y Ac IgG2 frente a polisacárido capsular de neumococo > 90 mg/l, ambos en rango normal.

Discusión

Hasta en un 20% la IM puede cursar sin afectación neurológica. Su confirmación requiere el aislamiento del microorganismo que en nuestro caso no fue posible por el tratamiento antibiótico previo^{3,4}, incluso en la biopsia cutánea que fue informada como vasculitis séptica^{5,6}. Por ello consideramos nuestro caso como IM probable.

La relación entre la IM y el déficit de las fracciones terminales del complemento está claramente establecida⁷. En nuestro caso, el tratamiento con ECM fue el desencadenante de la IM, al causar un descenso del CH50. Esta asociación fue definida como «probable» por el Centro Andaluz de Farmacovigilancia utilizando el algoritmo de Karch-Lasagna. En la base FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia se recoge además un varón en tratamiento con ECM que presentó una sepsis fulminante por *N. meningitidis* X. La paradójica elevación de C5 se explicaría por el método utilizado que detecta tanto la fracción libre y la fracción unida al anticuerpo, inmunológicamente inactiva. Nuestro caso demuestra que los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales (mAbs) contra moléculas del sistema inmune presentan similitudes con aquellos que presentan una inmunodeficiencia primaria de la diana correspondiente al mAb⁸. Debemos considerar el diagnóstico de IM en pacientes en tratamiento con ECM con fiebre y lesiones cutáneas, aun estando correctamente vacunados.

Agradecimientos

Dr. Jaime Torelló (Centro Andaluz de Farmacovigilancia).

Bibliografía

- López Rubio M, Morado M, Gaya A, Alonso Rosa D, Ojeda E, Muñoz JA, et al. Tratamiento de la Hemoglobinuria paroxística nocturna con eculizumab: experiencia en España. *Med Clin (Barc)*. 2011;137:8-13.
- Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf [consultado Oct-Nov 2010].
- Weber David J, Cohen Myron S, Morrell Dean S, Rutada William A. The acute ill patient with fever and rash. En: Mandell, Douglas and Bennet's Principles and practice of infectious disease. 7.^a ed. Filadelfia: Elsevier; 2010. p. 791-807.
- Harwood CA, Stevens JC, Orton D, Bull RC, Paige D, Lessing MPA, et al. Chronic meningococcaemia: a forgotten meningococcal disease. *Br J Dermatol*. 2005;153:664-99.
- García Morrás P, González-Beato Merino MJ, Marengo Otero R, Pérez Santos S, Lecona Echevarría M, Lázaro Ochaíta P. Meningocemia crónica. *Actas Dermosifiliogr*. 2001;92:39-45.
- Delgado-Jiménez Y, Fraga J, Fernández-Herrera J, García-Diez A. Vasculopatía séptica. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98 Suppl 1:22-8.
- Barroso B, Sanchez B, Alvarez AJ, López-Trascasa M, Lanuza A, Luque R, et al. Complement component C7 deficiency in two Spanish families. *Immunology*. 2004;113:518-23.
- Maródi L, Casanova J-L. Primary immunodeficiencies may reveal potential infectious diseases associated with immune-targeting mAb treatments. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:910-7.

José Tomás Algado^{a,*}, Rafael Luque^b, Ramiro Nuñez^c y Berta Sanchez^d

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa, España

^b Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva (UCEIMP), Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^c Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^d Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josetomas.algado@gmail.com (J.T. Algado).

doi:10.1016/j.eimc.2011.10.013

Técnicas continuas de depuración extrarrenal y antifúngicos: una revisión obligada

Continuous renal replacement therapies and antifungal drugs: an essential review

Sr. Editor:

Recientemente se ha publicado en su revista el documento de consenso «Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011»¹. Queremos felicitar al grupo por esta excelente actualización, pero creemos importante resaltar que no se hace mención a la dosificación adecuada de los antifúngicos en pacientes que han recibido técnicas continuas de depuración extracorpórea (TCDE). Nos parece de especial relevancia comentar la evidencia publicada sobre el fluconazol (FLU) y las equinocandinas en los pacientes que precisan TCDE, dado que la ausencia de recomendaciones en las diferentes guías clínicas nos hace recurrir, en ocasiones, a «guías de bolsillo» donde no siempre constan las dosis correctas. El FLU es el mejor ejemplo de ello; diferentes estudios han demostrado una elevada eliminación en pacientes con TCDE, eliminación que puede llegar a ser hasta del 88-99%², en particular si se emplean altas dosis de hemofiltración³ y/o

reposición posfiltro⁴. De hecho, las publicaciones más recientes recomiendan aumentar la dosis de FLU a 800-1.200 mg/24 h^{3,4} para alcanzar concentraciones terapéuticas. Por otro lado, las características farmacocinéticas de las equinocandinas hacen improbable su eliminación mediante TCDE. Con micafungina (MICA) hay 2 estudios que así lo corroboran^{5,6}; en uno de ellos, Hirata et al. observan una eliminación de MICA del 3,6 ± 3,9% por adsorción, es decir, por interacción del fármaco con la membrana del filtro. Leitner et al.⁷ obtienen una eliminación de anidulafungina (ANI) de hasta el 19 ± 6% en las primeras 2 h, también por adsorción y utilizando una membrana de similares características adsorptivas a la empleada por Hirata et al.⁶. Esta pérdida, aunque irrelevante en la mayoría de los casos, podría llegar a ser importante en aquellos pacientes que precisen frecuentes cambios de membrana, donde probablemente aumentará aún más la eliminación de ANI. Sobre caspofungina y TCDE no hay datos publicados.

En conclusión, creemos necesario que en documentos de consenso, guías o recomendaciones clínicas relacionadas con el manejo de la infección fúngica, se considere la *Dosificación de antifúngicos en pacientes con TCDE*. Mientras tanto, en nuestra opinión y según la evidencia disponible, no parece recomendable el uso de FLU en pacientes que reciben TCDE, especialmente con altas dosis de terapia, reposición posfiltro y ausencia de determinación de niveles. En cuanto a las equinocandinas, ni MICA ni ANI parecen requerir un ajuste de la dosis, pero la mayor eliminación por adsorción de ANI