

Comentari sobre els casos clínics d'infeccions al servei d'urgències 2016

Marta Arroyo¹, Celia Cardozo-Espinola², Pedro Puerta-Alcalde², Carolina Garcia-Vidal².

¹Servei de Medicina Interna. Hospital de Henares, Coslada. Madrid.

²Servei de Malalties Infeccioses. Hospital Clínic, Barcelona.

Nom autor: Carolina Garcia-Vidal

Lloc de treball: Hospital Clínic

Data recepció: 1.12.2016

Data acceptació: 31.01.2017

mail: carolgv75@hotmail.com

Forma de citació: Arroyo M, Cardozo-Espinola C, Puerta-Alcalde P, García-Vidal C. *Comentari sobre els casos clínics d'infeccions al servei d'urgències 2016*. ReMUE.c@t 2017;4(2):27-31

El 7 de novembre del 2016 va tenir lloc la *VIII Jornada de Casos Clínics d'Infeccioses als Serveis d'Urgències*. En aquesta revisió discutirem sobre alguns dels casos que van destacar especialment i que ens poden ajudar al dia a dia de la nostra feina. El primer cas ens serveix un cop més per parlar sobre el Mucor. Es tracta d'un malalt diabètic amb un quadre de febre, dolor i tumefacció a l'hemicara de set dies d'evolució. Tot i l'inici de tractament antibiòtic amb amoxicil·lina/clavulànic, al cap de 72 hores presenta aparició de parestèsies i ptosis palpebral dreta, realitzant-se un TC cranial que va mostrar una sinusitis etmoido-maxilar dreta. Les hores següents es va produir una progressió clínica tot i el tractament antibiòtic amb cefotaxima i metronidazol, pel qual es va realitzar una RMN que fou compatible amb una mucormicosi etmoido-maxilar.

La mucormicosi és una malaltia angioinvasiva causada per un fong filamentós ubic del gènere dels Mucorals, que ja representa la tercera causa de malaltia fúngica invasiva en malalts immunodeprimits hematològics (1). Clàssicament, la manifestació clínica rinosinusal era característica dels malalts diabètics mal controlats. Normalment, la mucositat de la via respiratòria afavoreix la destrucció de les espores inhalades. En canvi, als malalts diabètics la mucosa nasal és seca, afavorint l'adhesió directa de les espores als teixits. El tractament antibiòtic es basa en amfotericina B combinada amb equinocandines i cirurgia (2). La cirurgia és clau en el tractament de la infecció i sovint ha de ser agressiva i repetir-se en més d'una ocasió. Altres estratègies terapèutiques tenen un efecte més debatut. L'oxigen hiperbàric, pel seu efecte fungistàtic i angiogènic, s'ha utilitzat en alguns casos, tot i que el seu benefici no ha estat clarament establert (3). Malgrat que la sobrecàrrega fèrrica és un factor de risc pel desenvolupament de la infecció fúngica, el

tractament amb quelants del ferro és també controvertit i l'assaig clínic DEFEAT ha posat en entredit l'ús dels sideròfors (4).

El segon cas tracta de dos barons de 48 i 54 anys que consulten per malestar després d'haver ingerit mongetes envasades en mal estat. El primer malalt descriu inestabilitat i nàusees. A l'exploració únicament destacava augment del peristaltisme. El segon malalt presentava nàusees, vòmits, inestabilitat de la marxa i una marcada fotofòbia. Ambdós estaven afebrils. Les següents hores, tots dos comencen amb ptosis palpebral bilateral, disminució del reflex fotomotor i paràlisi dels músculs oculomotors. Davant la sospita de botulisme es va administrar tractament amb antitoxina als malalts, però la ràpida progressió va obligar a la seva intubació orotraqueal i posterior ingrés a l'UCI.

El botulisme és una síndrome neurològica produïda per neurotoxines proteiques de certes espècies de *Clostridium*. La toxina penetra al sistema circulatori i arriba a les terminacions nervioses perifèriques, on s'uneix de forma irreversible a les membranes presinàptiques, inhibint l'alliberació del neurotransmissor acetilcolina. Quan es tracta d'una intoxicació alimentària, el període d'incubació és de 12 a 36 hores. La inespecífica clínica inicial en forma de dispèpsia i xerostomia se segueix d'una progressiva afectació descendent i simètrica dels parells cranials amb clínica d'inestabilitat cefàlica, visió borrosa, ptosis, midriasis, disàrtria, disfàgia i finalment afectació de la musculatura respiratòria i mort. Característicament els malalts no presenten febre, i tot i l'evident afectació motora, no presenten afectació sensitiva o del nivell de consciència (5).

El diagnòstic es basa en el cultiu o l'anàlisi de toxicitat en sang, suc gàstric o teixits dels malalts afectats, així com al possible aliment contaminat.

Es poden realitzar rentats gàstrics o enemes de neteja, però les mesures de suport constitueixen la principal teràpia. Com en el cas exposat, sovint és necessària la intubació orotraqueal. És vital l'administració de l'antitoxina de forma precoç, amb la injecció d'un vial intravenós i un altre intramuscular, repetint la dosi hores després als casos més greus. La mortalitat global és del 5-10% (6).

El 1820, Justinus Kerner va descriure per primer cop intoxicacions produïdes després de la ingesta de salsa de carn i que es van anomenar botulisme per la salsa "botulus". No obstant això, no va ser fins a 1895 quan els microbiòlegs Emile Pierre Van Ermengem i Wilhelm Kempner van demostrar que el botulisme era causat per la toxina d'un bacil anaerobi. El descobriment es va produir arran d'una cerimònia funerària celebrada en Bèlgica, fins on es va desplaçar una societat musical per interpretar l'elegia funerària. A l'esdeveniment van emmalaltir 34 persones, inclosos tots els músics, després de la ingesta de pernil salat, on posteriorment Van Ermengem va aïllar les espores del bacil. Quasi un segle més tard, la toxina es va aplicar al tractament de l'estrabisme rebel, estenent-se posteriorment la seva indicació terapèutica al blefarospasme, torticoli i altres distonies musculars. Gràcies a la toxina, molts músics amb distonies van poder tornar a tocar, pagant així aquest bacil el seu deute amb el món de l'art.

En tercer lloc, es presenta el cas d'un malalt amb un timoma amb recidiva inoperable i disseminació adenopàtica i pulmonar en tractament quimioteràpic pal·liatiu en situació estable, que a més a més prenia tractament immunosupressor amb azatioprina i prednisona per una miastènia gravis associada. Aquest malalt ingressa per un tercer episodi de bacterièmia per *Salmonella enteritidis* sense focus clar. Es va decidir realitzar un angio-TC que mostrava un aneurisma sacular a l'artèria hipogàstrica esquerra (figura 1), que posteriorment va evidenciar captació al PET/TC. L'ecocardiograma va descartar una possible endocarditis infecciosa i es va decidir un abordatge quirúrgic de l'aneurisma sense incidències.

Es pensa que la misteriosa mort d'Alejandro Magno l'any 323 aC es pot atribuir a aquest bacteri que deu el seu nom al veterinari Daniel Salmon, que va col·laborar amb Louis Pasteur als estudis bacterians en animals. La *Salmonella* és una enterobacteria de creixement intracel·lular facultatiu que té com a principal porta d'entrada la

via oral. Habitualment colonitza el budell prim i els ganglis limfàtics mesentèrics, multiplicant-se dintre dels macròfags (7).

Aquest cas ens serveix per afermar la idea que davant d'una bacterièmia per *Salmonella enteritidis* i especialment en casos recidivants, hem de buscar un possible focus principalment a nivell endovascular (plaques arterioscleròtiques, aneurismes, pròtesis endovasculares) i al moll d'os. Així mateix, es tracta d'una patologia amb una mortalitat que pot arribar al 14-60%, que es redueix considerablement amb un tractament medico-quirúrgic precoç (8). Per últim recalcar que és una malaltia de declaració obligatòria i els malalts han d'estar aïllats fins a la resolució del quadre.

El quart cas tracta sobre un baró de 20 anys sense antecedents importants, que consulta per odinofàgia i febre de 39°C de 10 dies d'evolució tot i tractament inicial amb amoxicil·lina/clavulànic, i posterior amb penicil·lina més corticoides. A l'anamnesi dirigida, el malalt reconeix relació sexual anal i oral sense protecció, amb un baró que presentà recentment clínica d'uretritis. A l'exploració destacava una hipertrofia e hiperèmia faringoamigdal·lar amb exsudat purulent abundant (figura 2). El Paul-Bunell, VIH, VHB i VHC van ser negatius. Finalment, el frotis de l'exsudat amigdal·lar fou positiu per la PCR de *Neisseria gonorrhoeae*.

La faringoamigdalitis és una entitat habitualment causada per infeccions víriques. Menys freqüentment l'etiologia és bacteriana, sent el *S. pyogenes* el germen més habitual. Donat que aquest bacteri no és productor de betalactamases, el tractament es basa en amoxicil·lina o penicil·lina (9). En casos com el descrit, on l'evolució és tòrpida i especialment si existeixen contactes sexuals de risc, hem de pensar en la gonorrea faríngea. Aquesta està probablement infradiagnosticada en context de respostes a pautes empíriques amb amoxicil·lina-clavulànic.

A l'Edat Mitja, la secreció uretral secundària a aquesta infecció s'interpretava com una mena d'orgasme mantingut, i per tant com un signe de virilitat. Arran d'aquesta associació, els afectats tenien més facilitat per tenir relacions sexuals, perpetuant així la infecció. El 1879, el metge alemany Albert Neisser va identificar per primer cop aquest gonococ a partir d'exsudats de malalts amb uretritis i oftalmia neonatal. Des de llavors, la gonorrea ha seguit essent una de les ETS més freqüents al món (10), i es tracta d'una malaltia de declaració obligatòria al nostre país. A més, aquest

gonococ ha demostrat una gran capacitat adaptativa a través d'una successiva creació de resistències, inicialment a les sulfamides, posteriorment a la penicil·lina i les tetraciclins, i a l'última dècada també a les quinolones. Actualment, les cefalosporines de tercera generació són el tractament d'elecció per aquesta infecció, tot i que als últims anys existeix una creixent descripció de soques resistents (11, 12). A més, segons l'enquesta europea publicada al BMC Infectious Diseases en 2015, Espanya és un dels països amb taxes de resistència més elevades amb fins a un 15% de resistències a la cefixima i un 6% a la ceftriaxona (13). Referent a això, a l'última actualització de les guies europees, es recomana fer proves de confirmació de curació encara que l'evolució clínica sigui bona, per tal d'identificar infeccions persistents i la possible emergència de resistències (14).

El següent cas tracta d'una dona de 75 anys al·lèrgica a la penicil·lina, que és portada a Urgències per alteració conductual, asimetria facial i alteració del llenguatge, després d'una caiguda. A l'exploració física destacava la presència de febre, crepitants basals drets i un buf aòrtic sistòlic. La malalta estava disàrtrica sense altra focalitat neurològica. A la radiografia s'observava una condensació basal dreta i tant l'antigenuria com els hemocultius van ser positius per pneumococ. Es va iniciar tractament amb levofloxacino, però al cap de poques hores la malalta comença amb clínica neurològica en forma d'atàxia, hemianòpsia homònima esquerra, paràlisi facial i hemiparèsia esquerra. Es va realitzar un angio-TC que mostrava una dubtosa oclusió a nivell de M2-M3. Es va realitzar una punció lumbar, essent la PCR del líquid positiva per pneumococ, amb cultiu negatiu. Donat el buf a l'exploració, es va realitzar un ecocardiograma que va mostrar una vegetació al vel posterior de la vàlvula mitral. Aquesta tríada d'endocarditis, pneumònia i meningitis, és definitiva de la Síndrome d'Austrian, una entitat molt rara causada per *S. pneumoniae* i que típicament afecta barons amb valvulopatia o alcoholisme. El tractament es basa en ceftriaxona més la inclusió de vancomicina a dosis altes (1g/8h) a les àrees on la prevalença de pneumococ amb resistència augmentada a la cefotaxima (CIM ≥ 2) sigui $>1\%$. Aquesta associació ha demostrat ser sinèrgica in vitro enfront del pneumococ, si bé a Espanya s'estima que la presència d'aquests soques resistents és $<5\%$ (15).

Una altra dada sobre la qual val la pena fer una reflexió en aquest cas és l'al·lèrgia a la penicil·lina. Tot i les implicacions que comporta, s'estima que aquest antecedent pot ser erroni fins al 80-90% de les vegades. També s'ha de recordar, que la penicil·lina i els betalactàmics comparteixen l'anell de la seva estructura, però no les cadenes laterals. Com que les reaccions creuades depenen d'aquestes cadenes laterals, la seva aparició no és segura, i de fet s'estima que en malalts amb al·lèrgia a la penicil·lina confirmada per proves cutànies, la probabilitat de presentar una reacció creuada a les cefalosporines és $<5\%$ (16). Respecte als carbapenems, també hi ha estudis que mostren que la probabilitat d'una reacció creuada podria ser $<1\%$. El 2008, Cunha et al (17) van portar a terme un estudi prospectiu que es basava en l'administració de meropenem entre 1-4 setmanes a malalts amb reaccions al·lèrgiques anafilàctiques i no anafilàctiques a la penicil·lina. No es va observar cap reacció creuada entre els 220 malalts avaluats.

Amb aquestes dades, tant cefalosporines com carbapenems es presenten com una opció aparentment segura en casos d'al·lèrgia a la penicil·lina, si bé en malalts amb antecedents de reaccions greus mitjançades per IgE (angioedema, anafilaxia, broncoespasme i toxicodèrmia severa), s'haurien d'administrar en un àmbit sanitari controlat. Alguns autors especulen sobre la possibilitat de fer test de dosificació per tal de comprovar la seguretat de l'administració del fàrmac (18). Així mateix, en aquells casos de reaccions greus d'hipersensibilitat tipus II o IV (Stevens-Johnson, malaltia del sèrum, DRESS...), el malalt hauria de ser valorat pel servei d'al·lèrgologia abans d'administrar el fàrmac amb potencial reacció creuada.

Finalment es presenta el cas d'una nena de 2 anys amb un quadre febril de cinc dies d'evolució seguit d'un exantema vesicular amb afectació de mucosa oral, mans, natges i peus. És portada a urgències per somnolència, decaïment i inestabilitat. A l'exploració únicament destacaven les lesions cutànies descrites i a l'analítica una elevació de la PCR. Donat el quadre es va realitzar una punció lumbar, amb extracció d'un LCR compatible amb una meningoencefalitis vírica (predomini mononuclear). El cultiu i les PCR víriques al LCR van ser negatius. Es va realitzar una RMN que mostrava una hiperintensitat patològica a protuberància i bulb, i que s'estenia caudalment fins a C7. Finalment, la PCR de l'exsudat nasofaringi fou

positiva per enterovirus. Amb el diagnòstic de romboencefalitis i mielitis cervical per enterovirus, es va iniciar tractament amb immunoglobulines i fluidoteràpia amb bona evolució que va permetre l'alta hospitalària al cap de sis dies.

Els enterovirus són virus RNA, de la família Picornaviridae. Tenen un patró estacional, amb un increment durant l'estiu i la tardor, i la seva distribució és universal, sent un dels agents etiològics més freqüents a les infeccions dels nens (7). La infecció cursa habitualment de forma asimptomàtica o amb febre i quadres lleus amb símptomes respiratoris alts, faringitis, estomatitis, exantema, malaltia boca-ma-peu i conjuntivitis. A vegades, poden haver-hi manifestacions severes en forma d'afectació respiratòria greu, miopericarditis, miositis i alteracions neurològiques com meningitis asèptica, encefalitis o paràlisi flàccida aguda (19).

Al 90% de casos els enterovirus poden ser aïllats a la faringe durant la primera setmana des de l'inici dels símptomes i a la femta fins dues setmanes després. No existeix un tractament específic ni tampoc vacuna, pel que les mesures per controlar la infecció i els brots es basen fonamentalment a evitar la transmissió tant per via respiratòria com fecal-oral. En casos molts greus, com el descrit, les immunoglobulines poden tenir un paper (20).

Bibliografia:

1. Pettrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2012;54(S1):S23-34.
2. Garcia-Vidal C, Viasus D, Carratalà J. Pathogenesis of invasive fungal infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26(3):270-276.
3. John BV, Chamilos G, Kontoyiannis DP. Hyperbaric oxygen as an adjunctive treatment for zygomycosis. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:515-517.
4. Spellberg B, Ibrahim AS, Chin-Hong PV, Kontoyiannis DP, Morris MI, Perfect JR, et al. The Deferasirox-AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor) study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:715-722.
5. Sobel J. Botulism. *Clin Infect Dis*. 2005;41(8):1167-1173.
6. Sobel J. Diagnosis and treatment of botulism: a century later, clinical suspicion remains the cornerstone. *Clin Infect Dis*. 2009;48(12):1674-1675.
7. Mandell, Douglas y Bennett: Principios y Práctica de las Enfermedades Infecciosas. 7ª edición. Editorial Elsevier. 2010.
8. Buckle GC, Walker CLF, Black RE. Typhoid fever and paratyphoid fever: Systematic review to estimate global morbidity and mortality for 2010. *J Glob Health*. 2012;2:010401.
9. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, Marco F. Guía de terapéutica antimicrobiana. Editorial Antares. 2016.
10. Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, Wijesooriya NS, Unemo M, Low N, et al. Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2012 Based on Systematic Review and Global Reporting. *PLoS One*. 2015;10(12):e0143304.
11. Bolan GA, Sparling PF, Wasserheit JN. The emerging threat of untreatable gonococcal infection. *N Engl J Med*. 2012;366(6):485-7.
12. Unemo M, Shafer WM. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st century: past, evolution, and future. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(3):587-613.
13. Cole MJ, Spiteri G, Jacobsson S, Pitt R, Grigorjev V, Unemo M. Is the tide turning again for cephalosporin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in Europe? Results from the 2013 European surveillance. *BMC Infectious Diseases*. 2015;15:321.
14. Bignell C. 2009 European (IUSTI/WHO) guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS*. 2009;20(7):453-457.
15. Cilloniz C, Martin-Loeches I, Garcia-Vidal C, San Jose A, Torres A. Microbial Etiology of Pneumonia: Epidemiology, Diagnosis and Resistance Patterns. Esposito S, ed. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(12):2120.
16. Gruchalla RS, Pirmohamed M. Clinical practice. Antibiotic allergy. *N Engl J Med*. 2006;354(6):601-609.
17. Cunha BA. No need for an initial test dose of meropenem or ertapenem in patients reporting anaphylactic reactions to penicillins. *J Chemother*. 2012;27(5):317-318.
18. Vaisman A, McCready J, Powis J. Clarifying a "Penicillin" Allergy. A Teachable Moment. *JAMA Intern Med*. 2017;177(2):269-270.
19. Jubelt B, Lipton HL. Enterovirus/picornavirus infections. *Handb Clin Neurol*. 2014;123:379-416.
20. A Guide to Clinical Management and Public Health Response for Hand, Foot and Mouth Disease (HFMD). World Health Organization (WHO). 2011.



Figura 1. Angio-TC toracoabdominal.

Imatge de l'angio-TC mostrant dilatació aneurismàtica de l'arteria hipogàstrica esquerra, per sota de la bifurcació ilíaca, en un malalt amb bacterièmia recidivant per *Salmonella enteritidis*.



Figura 2. Faringo-amigdalitis gonorreica.

Fotografia de la cavitat oral, mostrant estomatitis i faringo-amigdalitis pultàcia en malalt amb infecció per *Neisseria gonorrhoeae*.