

Azoemia inducida por tigeciclina



Azotemia induced by tigecycline

A finales de la década de 1940, como resultado de la necesidad de nuevos antibióticos, se desarrollaron las primeras tetraciclinas obtenidas a partir de diferentes especies de *Streptomyces* spp.

La emergencia de resistencias bacterianas, debido a su elevado uso en seres humanos y en la industria veterinaria, condujo al desarrollo de nuevas tetraciclinas semisintéticas, cuyo principal exponente es la tigeciclina¹. El espectro antimicrobiano relativamente limitado de las tetraciclinas clásicas, la imposibilidad de utilizarlas en niños, durante el embarazo y la lactancia, así como la aparición de nuevos componentes más eficaces en otras familias de antibióticos ocasionaron un descenso paulatino del consumo de tetraciclinas en humanos². No obstante, hoy en día, en la práctica clínica habitual, se mantiene el uso de determinadas tetraciclinas principalmente por su amplio espectro de acción con actividad frente a microorganismos multirresistentes, además de por ser una alternativa terapéutica para pacientes con alergias a otros antibióticos.

Presentamos el caso de una paciente de 73 años, alérgica a las penicilinas, con antecedentes médicos de hipertensión arterial, dislipidemia e hipotiroidismo.

Consultó a Urgencias por mal estado general y tumoración dolorosa cervical de un mes de evolución. En la valoración inicial, la paciente estaba consciente, orientada, con adecuada perfusión distal y taquipnea leve. La saturación de oxígeno basal era de 95%, la presión arterial media de 50 mmHg, con una taquicardia sinusal

de 100 lpm y una temperatura de 37,8 °C. Los resultados analíticos presentaban fracaso renal agudo, con creatinina de 2 mg/dl, urea de 134 mg/dl, filtrado glomerular de 24 mL/min/1,73 m², procalcitonina en 2 ng/ml y leucocitos de 9.300/mm³.

En la tomografía computarizada cervical se objetivó extensa afectación inflamatoria cervical anterior bilateral, con colecciones multiloculadas abscesificadas. Se procedió a una intervención quirúrgica urgente, con drenaje de colección purulenta y desbridamiento de estructuras adyacentes. La paciente ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos, sedoanalgesiada y conectada a ventilación mecánica. Recibió tratamiento antibiótico empírico con tigeciclina, a una dosis inicial de 100 mg, seguida de una pauta de 50 mg cada 12 h y clindamicina (600 mg cada 8 h). En una muestra intraoperatoria del absceso cervical se aisló *Streptococcus anginosus*.

En los días sucesivos, la paciente presentó buena evolución del cuadro infeccioso. Sin embargo, en los análisis destacaba una acidosis metabólica persistente a pesar de la correcta reanimación hemodinámica, con necesidad de noradrenalina a dosis bajas para una presión arterial media de 65 mmHg. Se observó disociación del cociente urea/creatinina, con elevación de los niveles de urea hasta un pico máximo de 193 mg/dl, con creatinina de 1,06 mg/dl e hiperfosfatemia. Mantenía una adecuada diuresis sin necesidad de diuréticos; el perfil hepático estaba en rango normal. Sin embargo, una miopatía grave demoró la retirada de ventilación mecánica a pesar de la adecuada oxigenación.

Tras un exhaustivo estudio del caso y de una revisión bibliográfica, se interpretó dicho hallazgo analítico y clínico como un efecto adverso de la tigeciclina. A las 96 h de su inicio, se retiró

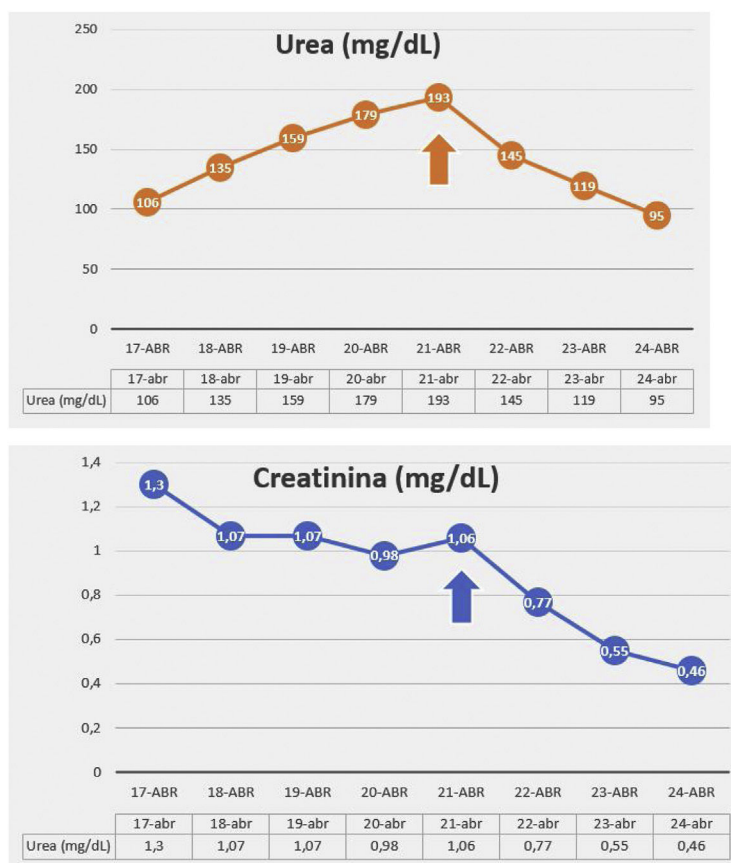


Figura 1. Evolución datos analíticos. Indicado con una flecha día de suspensión de la tigeciclina.

Tabla 1

Aplicación del algoritmo Karch y Lasagna modificado

Criterio de evaluación	Clasificación	Descripción	Puntaje
Secuencia temporal	Compatible	El acontecimiento adverso descrito (hiperazoemia) aparece durante o después de la administración del producto farmacéutico (tigeciclina) y es compatible con el mecanismo de acción del fármaco o con el proceso idiosincrático	+2
Conocimiento previo	RAM bien conocida	Relación causal incluida en la ficha técnica	+2
Efecto de retiro del producto farmacológico sospechoso	RAM mejora	El acontecimiento mejora con el retiro del producto farmacéutico, independientemente del tratamiento recibido	+2
Efecto de reexposición al producto farmacéutico sospechoso	No hay reexposición	No hubo reexposición	0
Existencia de causas alternativas	Hay información que descarta explicación alternativa	Existe información suficiente para no sospechar una causa alternativa. La enfermedad de base u otra medicación tomada simultáneamente no es verosímil con la relación causal estudiada	+1
Factores contribuyentes que favorecen la evaluación de causalidad	No hay o se desconoce	Factores del producto farmacéutico sospechoso que pueden haber contribuido a la presentación de la reacción adversa	0
Exploraciones complementarias	Si hay exploraciones complementarias	Datos analíticos seriados obtenidos	+1

la tetraciclina del tratamiento, sustituyéndola por levofloxacino. A las 24 h de la suspensión, la paciente presentó descenso de urea a 145 mg/dl y creatinina de 0,77 mg/dl, con mejoría de la acidosis metabólica. La evolución de los datos analíticos se recoge en el [figura 1](#).

Para confirmar la relación causal del efecto adverso con tigeciclina, se aplicó el algoritmo de Karch y Lasagna, y se obtuvo una puntuación total de 8 puntos, que demuestra una relación definida entre ambos eventos³ ([tabla 1](#)).

Por otra parte, señalamos que el resto del tratamiento que se administró a la paciente desde su ingreso en la unidad de cuidados intensivos (remifentanilo, propofol, dexmedetomidina, nutrición parenteral total, noradrenalina, vitamina K, omeprazol, paracetamol, clindamicina) no tiene una relación evidente con la aumento de urea en plasma, según lo descrito en la literatura.

La hiperazoemia puede ser debida a una causa extrarrenal, por aumento de producción de urea secundaria a dietas hiperproteicas, hemorragia digestiva, situaciones que aumentan el catabolismo proteico (sepsis, politraumatismo, estrés, etc.) o a fármacos que inhiben el metabolismo anabólico (tetraciclinas y corticoides). Por otra parte, es posible un aumento de la urea plasmática por una causa renal, considerando 3 tipos diferentes: a) prerrenal por hipovolemia absoluta (pérdidas gastrointestinales, renales, cutáneas y secuestro a tercer espacio) o hipovolemia relativa (síndrome hepatorenal, insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, consumo de AINE, IECA); b) de origen parenquimatoso, por necrosis tubular aguda, glomerulopatía, nefropatía tubulointersticial (aminoglucósidos, vancomicina, anfotericina B, cefalosporinas, anestésicos, ciclosporina, tacrolimus, contrastes radiológicos, pigmentos (mioglobina, hemoglobina), metales y enfermedades sistémicas (sarcoidosis, tuberculosis, síndrome de Sjögren, mieloma múltiple) y c) de etiología postrenal, debido a la disminución del filtrado glomerular por obstrucción al flujo de orina en cualquier parte del tracto urinario, obstrucción intrínseca (coágulos, cristales, cilindros) o extrínseca (enfermedad prostática, fibrosis retroperitoneal, neoplasias)⁴. Revisando la literatura publicada, hemos encontrados varios autores que, ya en el siglo xx⁵⁻¹⁰, detectaron un cuadro clínico de acidosis metabólica, hiperazoemia e hiperfosfatemia en pacientes que recibieron tratamiento con tetraciclinas. La retirada del anti-

biótico del tratamiento revertía las alteraciones analíticas en la mayor parte de los casos, indistintamente de la función renal previa a la enfermedad aguda. Estos autores relacionaron este evento adverso con el efecto antianabólico de las tetraciclinas.

A diferencia de otras tetraciclinas, la tigeciclina, según la ficha técnica presentada por la Agencia Española del Medicamento, no requiere ajuste de dosis a la función renal. Nos parece relevante la difusión del caso expuesto por la elevada sospecha clínica que requiere para su diagnóstico, por la necesidad de investigar el mecanismo fisiopatológico del evento adverso originado y de reevaluar si este antibiótico requeriría un control más minucioso en pacientes con deterioro de la función renal, puesto que las tetraciclinas, aunque estigmatizadas en un pasado, constituyen una alternativa terapéutica en nuestra práctica diaria en la actualidad.

Bibliografía

- Nelson ML, Levy SB. The history of the tetracyclines. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1241:17–32.
- Vicente D, Pérez-Trallero E. Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:122–30.
- Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. Anexo 7. Instructivo para evaluación de la causalidad usando el algoritmo Karch y Lasagna modificado. Disponible en: <http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoytecnico/4.Formato.Evaluac.de.Causalidad.Algoritmo.pdf>.
- Prieto JM. La clínica y el laboratorio. 20.^a edición Barcelona: Elsevier; 2006.
- Pulliam R, O'Leary JA. Tetracycline-induced azotemia. *Obstetr Gynecol*. 1964;24:509–11.
- Wray SH, Kocen RS. The effect of tetracycline on blood urea. *Postgr Med J*. 1965;41:18–20.
- Pothier AJ, Anderson EE. Tetracycline-induced azotemia. *J Urol*. 1966;95:16–8.
- Perkash I, Kataria PN, Khanna OP. Possible tetracycline toxicity in azotemia. *J Urol*. 1969;102:102–7.
- Edwards OM, Huskisson EC, Taylor RT. Azotaemia aggravated by tetracycline. *Br Med J*. 1970;1:26–7.
- Bugh R, Rous SN, Rosenblum RP. Severe metabolic acidosis as a complication of intravenous tetracycline therapy. *J Urol*. 1977;117:395–6.

Ana Esteban-Molina*, Miriam Royo-Álvarez, Pilar Araujo-Aguilar y Cristina Isabel Bernal-Matilla

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: a.estebanmolina@hotmail.com
(A. Esteban-Molina).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2021.11.002>

0213-005X/ © 2021 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cambios en la incidencia y manifestaciones clínicas de las infecciones respiratorias pediátricas de etiología vírica durante la pandemia por SARS-CoV-2



Changes in the incidence and clinical manifestations of paediatric respiratory infections of viral aetiology during the SARS-CoV-2 pandemic

Tras la declaración del estado de alarma por la pandemia por SARS-CoV-2, el 14 de marzo en España, el número de infecciones respiratorias en pediatría descendió de forma considerable. La transmisión de las infecciones víricas se produce, en su mayoría, a través de gotas respiratorias, aerosoles o fómites. El confinamiento domiciliario, el cierre de escuelas y el uso de mascarilla obligatoria ha supuesto un cambio en la epidemiología de las infecciones víricas habituales, con un descenso significativo de epidemias víricas como la gripe o bronquiolitis aguda^{1,2}.

El objetivo de este trabajo es analizar la incidencia y cambios en la etiología de infecciones provocadas por virus respiratorios en pediatría durante la pandemia por SARS-CoV-2. Se ha realizado un estudio observacional retrospectivo unicéntrico en el Servicio de Pediatría de un hospital terciario. Se han comparado las infecciones víricas respiratorias de dos periodos anuales: 14 de marzo de 2020 hasta el 14 de marzo de 2021 (periodo-CoV) frente al mismo intervalo temporal del año previo, año 2019-2020 (periodo pre-CoV). En nuestro centro se utiliza una técnica comercial en tiempo real que detecta de forma simultánea y diferencial 21 virus respiratorios (Allplex Respiratory Assay-Seegene, Corea del Sur). La prueba PCR para SARS-CoV-2 se realiza mediante una técnica comercial en tiempo real RT-PCR (Allplex 2019-nCoV Assay-Seegene y la TaqPath™ COVID-19 CE-IVD RT-PCR-Kit). Los datos se obtuvieron del registro electrónico de la historia clínica del hospital.

Durante el año de pandemia (periodo-CoV), se produjo una reducción del 68% de visitas a urgencias por patología respiratoria (periodo-CoV 2455, pre-CoV 7697) y un 63% del número de hospitalizaciones por dicho motivo (periodo-CoV 263, pre-CoV 713). Durante la pandemia se analizaron un total de 1.144 PCR, representando una disminución del 51% frente al periodo pre-CoV, con un porcentaje de positividad global del 6 vs. 10% periodo Pre-CoV (periodo COV 416, pre-COV 1.365; $p < 0,01$).

La mediana de edad de los pacientes con infección respiratoria vírica fue de 26 meses, rango intercuartílico (RIQ) 64-147 (pre-CoV 25 meses, RIQ 55-136, $p = 0,04$). Se produjo un incremento en la asistencia al paciente entre 6-9 años, representando un 12,3% (pre-CoV 10,8%; $p < 0,01$) y los mayores de 10 años, siendo el 9,5% (pre-CoV 7,4%; $p < 0,01$).

En la figura 1 exponemos la incidencia de los principales virus respiratorios y su evolución a lo largo del periodo de estudio. Todos los virus han mostrado una disminución en la positividad de las muestras analizadas. Los virus que menos han disminuido durante la pandemia son: el rinovirus con 238 casos periodo-CoV (pre-CoV 440; $p < 0,01$), adenovirus con 48 casos periodo-CoV (pre-CoV 161; $p < 0,01$) y enterovirus con 33 casos periodo-CoV (pre-CoV 125; $p < 0,01$). En nuestro hospital se detectaron un total de 98 infecciones por SARS-CoV-2.

En cuanto a la etiología infecciosa respiratoria, el descenso más significativo se observa en la bronquiolitis aguda, con una disminución del 91,4% (periodo-CoV 33, periodo pre-CoV 385; $p < 0,01$), seguido de la neumonía, con una disminución del 87,8% (periodo-CoV 50, periodo pre-CoV 409; $p < 0,01$) y la laringitis aguda, con una reducción del 79% de los casos (periodo-CoV 100, periodo pre-CoV 477; $p < 0,01$).

Numerosos trabajos muestran cómo las medidas de distanciamiento social y el cierre de los centros educativos han determinado un descenso significativo en el número de infecciones respiratorias agudas no relacionadas con el SARS-CoV-2²⁻⁶. Un estudio realizado en nuestro centro durante el primer mes de confinamiento objetivó una reducción del 81,7% de la asistencia hospitalaria comparado con cuatro años previos⁷.

En nuestro estudio, los virus más afectados han sido aquellos con carácter epidémico como el VRS, metapneumovirus y virus influenza, los cuales no se han detectado desde el inicio de la declaración del estado de alarma.

El único virus que ha seguido causando infecciones respiratorias durante toda la pandemia ha sido el rinovirus, seguido por los adenovirus y enterovirus. Todos ellos virus no encapsulados, lo que concuerda con lo descrito en determinados estudios sobre la resis-

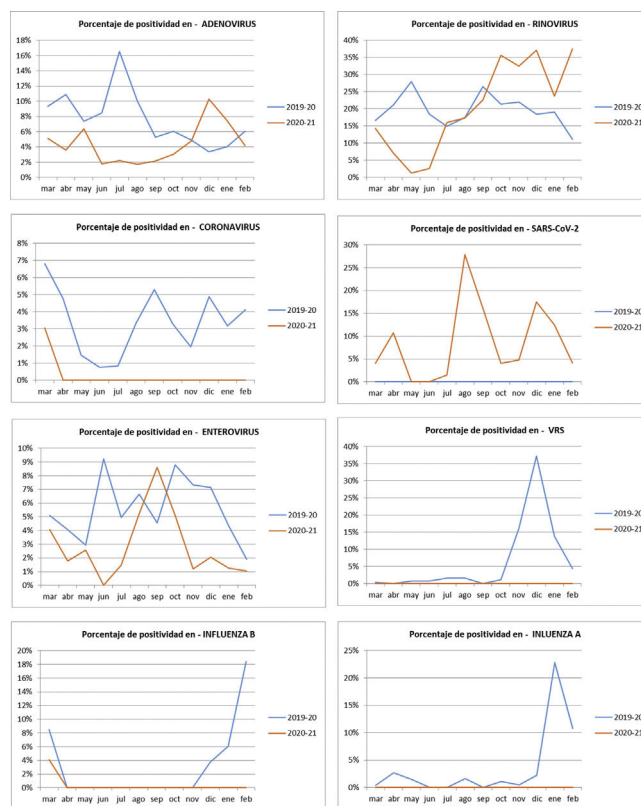


Figura 1. Incidencia de los diferentes virus respiratorios detectados mediante PCR. 2019-2020 (periodo pre-CoV) – 2020-2021 (periodo CoV).