Rev Esp Geriatr Gerontol. 2018;53(6):362–366

Revista Española de Geriatría y Gerontología

www.elsevier.es/regg

CARTAS AL EDITOR

Rabdomiólisis de inicio precoz e insuficiencia renal aguda asociadas a daptomicina. Caso clínico y revisión de la literatura

Early onset rhabdomyolysis and acute renal failure associated with the administration of daptomycin. A Case report and literature review

Sr. Editor:

Presentamos el caso clínico de un paciente varón de 86 años de edad que presentó rabdomiólisis de inicio precoz e insuficiencia renal aguda tras tratamiento con daptomicina.

El paciente presentaba como antecedentes hipertensión arterial, fibrilación auricular, polimialgia reumática, insuficiencia cardiaca crónica e insomnio y seguía tratamiento con prednisona 45 mg, omeprazol, bisoprolol 5 mg, acenocumarol, furosemida y lormetazepam.

Ingresó en el servicio de geriatría por dolor lumbar de características mecánicas de un mes de evolución con deterioro funcional subagudo secundario. Treinta días antes del ingreso presentaba excelente situación basal, siendo independiente para las actividades básicas de la vida diaria, con incontinencia urinaria ocasional (índice de Barthel: 95/100) y sin deterioro cognitivo (escala Cruz Roja Mental: 0/5).

En el momento del ingreso precisaba ayuda de una persona para el vestido y las transferencias, y no podía subir escalones.

Se realizó una resonancia magnética de columna dorsolumbar con hallazgos radiológicos compatibles con fracturas subagudas de L1, L2 y L4 y posible discitis L1-L2. Para completar estudio microbiológico de la discitis lumbar se realizó biopsia guiada por TAC y se inició tratamiento empírico con daptomicina 350 mg/24 h y cefepime 2 g/8 h.

A partir del tercer día de tratamiento con daptomicina y cefepime el paciente presentó las siguientes complicaciones: astenia y dolor muscular, lesiones cutáneo-mucosas hemorrágicas principalmente en región facial y extremidades, hemoptisis de moderada intensidad y hematuria autolimitadas, oliguria con orina colúrica y fracaso renal agudo con encefalopatía urémica (confirmada con electroencefalograma).

A nivel analítico presentó las siguientes alteraciones: anemia (hemoglobina de hasta 8,9 mg/dl, nivel basal 12,7), elevación de troponina cardíaca (hasta 0,09 ng/ml), fibrinógeno (hasta 691 mg/dl, nivel basal 541), lactato deshidrogenasa, creatinina (hasta 2,8 mg/dl, nivel basal 1,2 mg/dl) y urea (hasta 177 mg/dl, nivel basal 66), además de acidosis metabólica.

Para el estudio etiológico de todas las alteraciones clínicas y analíticas descritas se realizaron múltiples pruebas complementarias (urocultivo, hemocultivo, electrocardiograma y radiografía de tórax), todas ellas sin alteraciones.

Al quinto día se recibieron los resultados del estudio microbiológico del disco intervertebral lumbar descartando origen infeccioso, por lo que se suspendió tratamiento antibiótico.

Tras la suspensión de cefepime y daptomicina los síntomas clínicos y las alteraciones analíticas mejoraron progresivamente en 10 días, salvo la orina colúrica que se resolvió a los 20 días.

Tras la evolución clínica descrita se sospechó un diagnóstico de rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda secundaria.

Debido a la baja sospecha inicial de rabdomiólisis, no se realizó análisis de creatina-fosfocinasa (CPK), por lo que no pudimos verificar analíticamente el diagnóstico. Sin embargo, el paciente cumplió con los criterios diagnósticos de rabdomiólisis[1], con la tríada típica de síntomas: dolor muscular, debilidad y orina de color rojizo. Además, el paciente desarrolló complicaciones típicas de dicha enfermedad, como son la insuficiencia renal aguda, rigidez, calambres, malestar general, fiebre, acidosis metabólica y hemorragia generalizada (aunque no cumplió criterios de coagulación intravascular diseminada).

La rabdomiólisis es una enfermedad causada por daño muscular y liberación del contenido de las células del músculo esquelético hacia el plasma. La lesión renal aguda que se asocia a la presencia de mioglobinuria es la complicación más grave de la rabdomiólisis. Las principales causas son: traumatismo o compresión muscular, infecciones, actividad física extrema y fármacos (estatinas, fibratos, corticoides, antibióticos como la daptomicina, etc.).

Dado que el paciente había estado en tratamiento con 2 fármacos que se asocian a rabdomiólisis (corticoides y daptomicina) aplicamos el algoritmo de Karch-Lasagna modificado para analizar la causalidad entre cada fármaco y la rabdomiólisis. La causalidad con corticoides fue muy improbable (−4 puntos) mientras que con la daptomicina la causalidad fue probable (6 puntos).

La daptomicina, según los datos del European Cubicin Registry and Experience (EU-CORE^{SM}), estudio observacional multicéntrico retrospectivo que recoge los datos de 6.075 pacientes tratados con daptomicina (21,1% de ellos mayores de 75 años), tiene un perfil de seguridad y tolerabilidad favorable independientemente de la duración del tratamiento[2].

A pesar de que los mayores de 65 años suponen cerca de la mitad del número total de pacientes tratados con daptomicina[2], hasta ahora solo hay 2 estudios en la literatura que analicen la eficiencia y la seguridad de este fármaco en los pacientes ancianos[3,4]. Según los resultados aportados por estos estudios se confirma la eficacia y la seguridad de la daptomicina, sin asociar un mayor riesgo de aparición de efectos secundarios en este grupo de pacientes[3,4]. No obstante, hay que prestar especial atención a las interacciones farmacológicas que puedan presentarse si se administra junto con otros fármacos con alto riesgo de producir miopatía o miotoxicidad.

Los efectos secundarios de la daptomicina son poco comunes (el 3,2% de efectos adversos y el 0,8% efectos adversos graves[2]), que incluyen malestar gastrointestinal, dolor muscular y elevación de

enzimas musculares. Se observaron elevaciones de CPK en el 1,3% de los pacientes, y el tiempo medio hasta las concentraciones más altas fue 11 días después del inicio del tratamiento[2]. La rabdomiólisis fue reportada exclusivamente en el 0,1% de los pacientes[2].

Por lo tanto, la rabdomiólisis es un efecto adverso muy poco frecuente de la daptomicina, pero debido a su gravedad y potencial letalidad, se recomienda una monitorización semanal de CPK.

En la mayoría de los casos, el inicio de los síntomas y la elevación de CPK aparecen después de 7-10 días de tratamiento. Hasta donde conocemos, en la literatura solo hay 2 informes que describen una rabdomiólisis de inicio temprano (después de 4 días de tratamiento en paciente de 68 años y tras 2 días en paciente de 33 años[5,6]). En ninguno de los casos se conoció la causa de este desarrollo precoz, y en uno de ellos[5] el paciente presentaba antecedentes de polimialgia reumática en tratamiento con corticoides como el paciente que presentamos.

Consideramos de interés presentar el caso dado que el uso de daptomicina se ha generalizado en los últimos años debido a su perfil de seguridad en el paciente anciano. A pesar de que los efectos secundarios son raros, la rabdomiólisis es potencialmente letal y en circunstancias aún no estudiadas el inicio puede ser precoz. Este caso junto con otro registrado previamente[5] podría demostrar que la presencia de polimialgia reumática asociada al tratamiento con corticoides, podría ser un factor predisponente para el desarrollo temprano de la rabdomiólisis asociada a daptomicina. Por ello, consideramos que el uso de daptomicina en estos pacientes se beneficiaría de una monitorización más estrecha de la CPK, que a la vista de los 2 casos recogidos en la literatura debería ser a los 2 o 3 días de iniciado el tratamiento.

Bibliografía

1. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Misirli G. The syndrome of rhabdomyolysis: Pathophysiology and diagnosis. Eur J Intern Med. 2007;18:90–100.
2. Gonzalez-Ruiz A, Gargalianos-Kakolyris P, Timerman A, Sarma J, González Ramallo VJ, Bouylout K, et al. Daptomycin in the Clinical Setting: 8-Year Experience with Gram-positive Bacterial Infections from the EU-CORE℠ Registry. Adv Ther. 2015;32:496–509.
3. DePestel DD, Hershberger E, Lamp KC, Malani PN. Safety and clinical outcomes among older adults receiving daptomycin therapy: Insights from a patient registry. Am J Geriatr Pharmacother. 2010;8:551–61.
4. Konychev A, Heep M, Moritz RK, Kreuter A, Shulutko A, Frierbeck G, et al. Safety and efficacy of daptomycin as first-line treatment for complicated skin and soft tissue infections in elderly patients: An open-label, multicentre, randomized phase IIIb trial. Drugs Aging. 2013;30:829–36.
5. Patel SJ, Samo TC, Suki WN. Early-onset rhabdomyolysis related to daptomycin use. Int J Antimicrob Agents. 2007;30:472–4.
6. Edwards CM, King K, Garcia RJ. Early-onset rhabdomyolysis associated with daptomycin. Infect Dis Clin Pract. 2006;14:327–8.

Raquel Ramírez-Martín[a,*], Patricia Pérez-Rodríguez[b], Alicia Rico-Nieto[c] y Coro Mauleón-Ladrero[d]

[a] *Servicio de Geriatría, Hospital Universitario La Paz, Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España*
[b] *Servicio de Geriatría, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España*
[c] *Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario La Paz, Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España*
[d] *Servicio de Geriatría, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España*

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: raquel.ramirezmartin@gmail.com
(R. Ramírez-Martín).

https://doi.org/10.1016/j.regg.2018.05.008
0211-139X/

© 2018 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Valoración de la fragilidad: aspecto fundamental en el paciente crítico

Frailty: Critical term for critical care

Sr. Editor:

La toma de decisiones en pacientes de edad avanzada en situación de gravedad clínica resulta compleja debido a la dificultad para establecer un pronóstico de vida fiable. La heterogeneidad individual propia del envejecimiento impide considerar a la edad cronológica como el marcador pronóstico único modificador de intensidad terapéutica.

Esta situación ha propiciado que distintas especialidades médicas (oncología, medicina intensiva, neumología y cardiología) hayan empezado a utilizar conceptos empleados en geriatría como reserva fisiológica, diagnóstico situacional, capacidad intrínseca y fragilidad[1,2].

Tradicionalmente, el pronóstico de vida del enfermo crítico se ha establecido mediante escalas que miden la respuesta fisiológica al estrés (p. ej., APACHE II, SAPS II, SOFA), calculan la severidad de la enfermedad aguda, y determinan la probabilidad de supervivencia a corto plazo. Estas escalas no incorporan elementos fundamentales para definir el pronóstico del paciente anciano, como situación funcional y severidad de enfermedades crónicas previas, y omiten conceptos importantes como discapacidad y fragilidad, con lo que pierden sensibilidad pronóstica. Esta misma visión se observa en algunas escalas que clasifican enfermedades según gravedad clínica o presencia de factores de riesgo (p. ej., escalas NYHA, GOLD, CHAD2DS2-vasc, HAS-BLED).

En los últimos años se han realizado diversas propuestas para medir la edad fisiológica. De entre todas, la medición de la fragilidad ha demostrado ser la valoración más aproximada del grado de reserva o vulnerabilidad del paciente, útil en la individualización de tratamientos y establecimiento de objetivos asistenciales, capaz de conciliar intensidad terapéutica con situación clínica y necesidades del paciente[3].

Se han descrito varias definiciones de fragilidad, no obstante, aún no existe una definición operativa que logre satisfacer a todos. La fragilidad se caracteriza por una pérdida de la reserva fisiológica que condiciona una incapacidad para mantener la homeostasis necesaria para combatir las situaciones de estrés. Es una condición marcada por el deterioro de múltiples sistemas fisiológicos que conlleva a la pérdida de la capacidad adaptativa, y de recuperación tras un evento agudo, asociado a peores resultados de salud[3].

Dos conceptos de fragilidad distintos en cuanto a población diana, pero complementarios desde el punto de vista del *continuum* asistencial, son los que han prevalecido; el fenotipo de fragilidad[4] es un proceso fisiológico que refleja el progresivo deterioro físico y, por lo tanto, de la capacidad funcional previa a la discapacidad, y la fragilidad entendida como el acúmulo de déficits[5] resulta de un proceso producido por enfermedades y condiciones que empeoran, y conducen en suma a resultados de salud desfavorables[6] (fig. 1).