

Bibliografía

1. Cosentini R, Blasi F, Raccanelli R, Rossi S, Arosio C, Tarsia P, et al. Severe community-acquired pneumonia: A possible role for *Chlamydia pneumoniae*. *Respiration*. 1996;63:61-5.
2. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Normativa SEPAR. Neumonía adquirida en la comunidad. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:543-58.
3. Linnanmäki E, Leinonen M, Mattila K, Nieminen MS, Valtonen V, Saiikku P. *Chlamydia pneumoniae*-specific circulating immune complexes in patients with chronic coronary heart diseases. *Circulation*. 1993;87:1130-4.
4. Vergara Moscoso P. Patogenia de las citopenias autoinmunes primarias. *Rev Chil Reumatol*. 2009;25:26-36.
5. Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:208-14.

Cristina Rosario Martín^a, Blanca Navarro Cubells^b
y Francisco Carrión Valero^{a,*}

^a Servicio de Neumología, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

^b Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carrión_fra@gva.es (F. Carrión Valero).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2015.03.004>

Fibrosis quística y piperacilina tazobactam: reacciones adversas



Cystic Fibrosis and Piperacillin-tazobactam: Adverse Reactions

Sr. Director:

Los pacientes con fibrosis quística (FQ), debido a que padecen infecciones pulmonares crónicas y frecuentes exacerbaciones por distintas bacterias, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Achromobacter xylosoxidans*, suelen precisar múltiples ciclos de tratamientos antibióticos entre los que se emplea piperacilina/tazobactam. En trabajos previos se ha descrito un aumento de la incidencia de efectos adversos sobre la médula ósea por este fármaco, recomendándose tomar precauciones en su uso¹.

Presentamos los casos de 2 pacientes con FQ, con fiebre y mielotoxicidad secundaria al tratamiento con piperacilina/tazobactam frente a la infección por *P. aeruginosa*, por lo que hubo que sustituir el tratamiento antibiótico.

El primer paciente es un varón de 20 años con FQ genotipo F508del/F508, colonizado por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *P. aeruginosa*. Ingresó por cuadro de exacerbación respiratoria con aumento de tos, expectoración verdosa, pérdida de peso y deterioro de función pulmonar, capacidad vital forzada (FVC): 2.950 ml (53%), volumen espiratorio en el primer segundo (FEV₁): 1.885 ml (42%) y FEV₁/FVC: 63,90. Se instauró tratamiento con piperacilina/tazobactam 4/0,5 g/8 h intravenosa (iv) y tobramicina 400 mg/24 h, siendo dado de alta a los 10 días para completar tratamiento domiciliario. Reingresa 7 días después por fiebre, mialgias

y epigastralgia, detectándose anemia (Hb 11,3 g/dl) y leucopenia (2.940/mm³) con frotis sanguíneo normal. La analítica mejoró tras suspender piperacilina/tazobactam que se sustituyó por ceftazidima, manteniendo el aminoglucósido.

El segundo paciente es un varón de 23 años con FQ genotipo F508del/otra desconocida que presentaba los siguientes valores, FVC 2.950 ml (60%), FEV₁: 1.670 ml (42%) y FEV₁/FVC (56,56%) y padecía una infección bronquial crónica por *P. aeruginosa*. Se inició tratamiento con piperacilina/tazobactam 4/0,5 g/8 h y tobramicina 400 mg/24 h por síntomas de infección respiratoria y deterioro funcional. El día 17.º de tratamiento presentó fiebre (39,5 °C) sin otros síntomas acompañantes, en la analítica se objetivó anemia (Hb 12,5 g/dl), trombocitopenia (96.000/mm³) (tabla 1), alteración de la coagulación (actividad de la protrombina 56% y tiempo de cefalina 41,6 s) y afectación hepática (GOT 170 U/l, GPT 51 U/l, GGT 24 U/l y LDH 1.462 U/l). Se sustituyó piperacilina/tazobactam por levofloxacino. El 4.º día posterior al ingreso se normalizaron las cifras de plaquetas (165.000/mm³), la coagulación (actividad de protrombina 102% y tiempo de cefalina 29,6 s) y la función hepática (GOT 18 U/L, GPT 27 U/l, GGT 19 U/l, LDH 285 U/l).

Existen diversos casos en la literatura que reflejan los efectos adversos del tratamiento con piperacilina/tazobactam en pacientes con FQ, en los que, por razones aún no aclaradas, impresionan ser más frecuentes que en la población general³. Se consideran factores de riesgo una elevada dosis acumulativa del antibiótico en un corto período de tiempo y los tratamientos prolongados (más de 10 días)¹⁻³. Se ha descrito anemia hemolítica inducida por haptenos⁴ con buena respuesta al tratamiento con

Tabla 1
Reacciones adversas por piperacilina/tazobactam en Fibrosis quística

Referencia	Año	N.º de pacientes	Edad/Sexo	Dosis	Día de inicio sintomatología	Efectos adversos (%)	Tratamiento
Reichardt P. ¹	1996-1998	32	NR	Dosis acumulada en 14 días 4,9 g/kg	11	Fiebre, malestar general y cefalea Leucopenia y trombocitopenia	Discontinuación PTZ
Bandara M. ³	2010	1	39/M	4,5 g iv cada 6 h	7	Anemia hemolítica	Transfusión, esteroides, inmunoglobulina iv, discontinuación PTZ
Zanetti R.C. ²	2013	1	19/M	NR	13	Anemia hemolítica	Transfusión, inmunoglobulina iv, discontinuación PTZ
Marik P.E. ⁴	2013	1	24/V	NR	15	Anemia hemolítica	Transfusión, esteroides, inmunoglobulina iv, discontinuación PTZ

iv: intravenosa; M: mujer; NR: No referido; PTZ: piperacilina/tazobactam; V: varón.

inmunoglobulina iv². También leucopenia, trombocitopenia, fiebre y reacciones de hipersensibilidad que van desde prurito y rash cutáneo hasta anafilaxia⁵. Las alteraciones de la coagulación y la hepatotoxicidad no han sido recogidas.

En nuestra experiencia existe un aumento de efectos adversos por piperacilina/tazobactam en estos pacientes por lo que ha de usarse con precaución. En nuestro caso se empleó en un perfil de paciente con FQ «exacerbador frecuente» (precisa ≥ 2 tratamientos antibióticos iv al año)⁶ con intención de mejorar los resultados obtenidos con las combinaciones antibióticas previas. Concluimos que este fármaco ha de considerarse en segunda línea y no es recomendable usarlo en un periodo superior a 14 días o emplear dosis elevadas, aunque sean en un periodo corto de tiempo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Reichardt P, Handrick W, Linke A, Schille R, Kiess W. Leukocytopenia, thrombocytopenia and fever related to piperacillin/tazobactam treatment. A retrospective analysis in 38 children with cystic fibrosis. *Infection*. 1999;27:355-6.
2. Zanetti RC, Biswas AK. Hemolytic anemia as a result of piperacillin/tazobactam administration: A case report and discussion of pathophysiology. *Mil Med*. 2013;178:e 1045-7.
3. Bandara M, Seder DB, Garratty G, Leger RM, Zuckerman JB. Piperacillin-induced immune hemolytic anemia in an adult with cystic fibrosis. *Case Rep Med*. 2010;2010:161454.
4. Marik PE, Parekh P. Life-threatening piperacilin-induced immune haemolysis in a patient with cystic fibrosis. *BMJ Case Rep*. 2013, 2013. pii: bcr 2012007801.
5. Roehmel JF, Schwarz C, Mehl A, Stock P, Staab D. Hypersensitivity to antibiotics in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2014;13:205-11.
6. Block JK, Vandemheen KL, Tullis E, Fergusson D, Doucette S, Haase D, et al. Predictors of pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis infected with multi-resistant bacteria. *Thorax*. 2006;61:969-74.

Layla Diab Cáceres*, María Celeste Marcos
y Rosa María Girón Moreno

Servicio de Neumología, Hospital Universitario de La Princesa,
Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: layladch@gmail.com (L. Diab Cáceres).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2015.02.014>