

Probable hipocalemia secundaria al tratamiento con ceftolozano/tazobactam: a propósito de 3 casos



Caso 2

Hypokalaemia probably associated with ceftolozane/tazobactam treatment: Three case reports

Introducción

Ceftolozano/tazobactam es una cefalosporina indicada para el tratamiento de las infecciones intraabdominales y urinarias causadas por enterobacterias, gramnegativos no fermentadores (excepto *Stenotrophomonas maltophilia* o *Acinetobacter* spp.) y *Pseudomonas aeruginosa* (PAE). Los efectos adversos más prevalentes (1-10%) son trombocitosis, hipocalemia, hipotensión, insomnio, ansiedad, cefalea, mareo, erupción, pirexia, reacciones en la zona de infusión, elevación de las transaminasas y alteraciones gastrointestinales¹.

Resultados

Caso 1

Mujer de 75 años que ingresó por *shock séptico* secundario a colangitis obstructiva. Estuvo ingresada durante 26 días y se le colocó un drenaje biliar percutáneo transparietohepático. A las 24 h del alta, reconsultó por fiebre y aumento del débito del drenaje. Se le inició tratamiento con omeprazol, fitomenadiona, paracetamol, enzimas pancreáticos, ciprofloxacino, linezolid y fluconazol. En el cultivo del líquido biliar se aisló una PAE extremadamente resistente (XDR) sensible a ceftolozano/tazobactam, colistina y amikacina. El día +5 se ajustó el tratamiento antimicrobiano según cultivos: amikacina, ceftolozano/tazobactam, linezolid y fluconazol. Al inicio del tratamiento presentaba un potasio sérico (PS) de 3,5 mEq/l.

El día +9 presentó una hipocalemia moderada (K=2,6 mEq/l) y se inició tratamiento con potasio oral (25 mEq/12 h). El día +10 el PS era de 2 mEq/l y se aumentaron los aportes (25 mEq/8 h por vía oral y cloruro potásico intravenoso 80 mEq/día). Durante este período no se modificó la farmacoterapia, toleró la dieta y se había retirado el drenaje biliar (día +4). Se sospechó de un EA del ceftolozano/tazobactam y se cambió por colistina. El día +12 tenía un PS de 4 mEq/l.

Varón de 68 años que ingresa por un absceso purulento en un injerto de la extremidad inferior derecha que requirió desbridamiento e antibioterapia para cubrir los gérmenes aislados en los últimos cultivos: ceftolozano/tazobactam (PAE XDR en frotis rectal) y amikacina, vancomicina y metronidazol para *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* resistente a metilina y *Bacteroides fragilis*, respectivamente. También recibió tratamiento con omeprazol, ondansetrón, enoxaparina, paracetamol, dexketoprofeno y lorazepam. El PS al ingreso era de 3,9 mEq/l. Toleró dieta oral a las 12 h de ingreso. Tras 32 h de tratamiento con ceftolozano/tazobactam, se observó una hipocalemia leve (K=3 mEq/l) y se inició con potasio oral (25 mEq/12 h). Se mantuvieron los mismos antibióticos durante 13 días y la hipopotasemia se resolvió 48 h después de iniciar el suplemento.

Caso 3

Mujer de 69 años diagnosticada de perforación vesical por cistitis rádica y que requirió cistectomía radical. Tras 6 días se inició tratamiento con colistina y amikacina por una PAE XDR en urocultivo. El día +16 se observó un empeoramiento renal (FG-CKD-EPI 28 ml/min) y se cambió colistina por ceftolozano/tazobactam tras verificar su sensibilidad.

El tratamiento prescrito al iniciar ceftolozano/tazobactam fue: omeprazol, ondansetrón, enoxaparina, dexpanthenol, paracetamol, metamizol y dexketoprofeno. Al inicio del tratamiento con ceftolozano/tazobactam tenía un PS de 4,7 mEq/l y a los 7 días presentó hipopotasemia moderada (K=2,6 mEq/l). Se suspendieron los antibióticos por haber recibido durante 14 días y fue dada de alta.

A las 2 semanas, reingresó por fiebre y dolor lumbar y se reinició tratamiento con colistina y amikacina cambiándose la colistina por ceftolozano/tazobactam por nefrotoxicidad el día +10. El día +12 nuevamente presentó hipopotasemia moderada (K=2,3 mEq/l) e inició 25 mEq/12 h de potasio oral. El día +16 se finalizó el tratamiento con un potasio de 3 mEq/l.

En ambos ingresos el potasio se normalizó después de unos días de finalizar el tratamiento.

La evolución de los niveles de potasio de los 3 casos se muestra en la [figura 1](#).

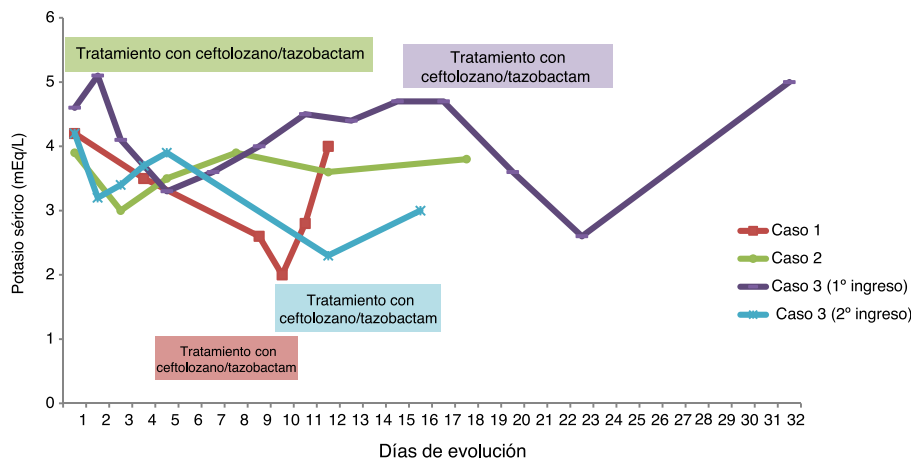


Figura 1. Evolución de las determinaciones de potasio sérico de los 3 casos.

Discusión

En nuestra práctica clínica, hemos observado que la incidencia de hipopotasemia debida al tratamiento con ceftolozano/tazobactam podría ser superior a la descrita en los ensayos clínicos (<3%)^{2,3}. En nuestro hospital, 3 de los 10 pacientes tratados con ceftolozano presentaron hipokalemia.

Del resto de fármacos prescritos solo está descrita la hipokalemia en las fichas técnicas de linezolid (1-10%) y fluconazol (0,01-0,1%), ambos prescritos en el primer paciente. Este paciente estaba en tratamiento con linezolid y fluconazol desde hacía casi 4 semanas sin haber presentado hipopotasemia previamente.

Aplicando el algoritmo de Naranjo se obtuvieron unos grados de imputabilidad de PROBABLE para el primer y segundo caso y SEGURO para el tercero. Los 3 casos fueron notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia.

A raíz de nuestra experiencia, consideramos muy conveniente monitorizar el PS en los pacientes tratados con ceftolozano/tazobactam.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de Información de Medicamentos (CIMA) Ficha técnica Zerboxa®

[consultado 15 Mar 2018] Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151032001/FT.1151032001.pdf>

2. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, Friedland I, Steenbergen J, et al. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: Results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-clAI). *Clin Infect Dis.* 2015;60:1462–71.
3. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche RO. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: A randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet.* 2015;385:1949–56.

Cristina Toro Blanch*, Laura Gratacós Santanach,
Cristina Díez Vallejo y Rosa Sacrest Güell

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Doctor Josep Trueta,
Girona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cristina.toro@ias.cat (C. Toro Blanch).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.06.013>

0213-005X/

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Prevalence and risk factors for fosfomycin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from males with community febrile urinary tract infection



Prevalencia y factores de riesgo de resistencia a fosfomicina en cepas de *Escherichia coli* aisladas de hombres con infección del tracto urinario febril comunitaria

Dear Editor,

Escherichia coli is responsible for most febrile urinary tract infections (FUTI) in men the majority of which are acute prostatitis (AP).¹ Fluoroquinolones (FQ) achieve high prostatic concentrations and are considered the first choice in patients with AP.² *E. coli* is becoming increasingly resistant to FQ limiting its empirical use.³ Given the lack of new antimicrobials it is necessary to reevaluate already existing agents.

Fosfomycin, a bactericidal antibiotic that targets peptidoglycan formation, is active against most *E. coli* causing FUTI, including extended-spectrum beta-lactamase producing *E. coli* (ESBL-EC) strains.⁴ Fosfomycin trometamol achieves reasonable intraprostatic concentrations and has been used in the treatment of chronic prostatitis caused by multidrug-resistant bacteria.⁵ We aimed to assess the prevalence, trends and risk factors associated to fosfomycin resistance (FR) in *E. coli* from males with a community FUTI.

An ambispective cross-sectional study was performed at a primary care hospital. Data were recorded retrospectively from January 2008 to October 2009 and prospectively from then to December 2015. FUTI was defined as an armpit temperature $\geq 38^\circ\text{C}$ together with UTI symptoms. When urinary symptoms were absent, diagnosis was accepted if no other infections were found. Variables reviewed included: age, dementia, diabetes mellitus, chronic kidney or heart failure, cirrhosis, neoplastic or lung disease, use of immunosuppressive agents, the Charlson score, any antibiotic intake in the previous 30 days, prior UTI and existence of urinary abnormalities. A healthcare-associated FUTI

was considered in case of: hospitalization in the previous 90 days; residence in a long term care facility; outpatient care, therapy, or invasive urinary tract procedures, 30 days before the FUTI and presence of an indwelling urethral catheter. Urine samples were obtained from midstream urine or from urinary catheters and cultured on MacConkey agar. Positive urine cultures were defined by bacterial growth $\geq 10^3$ CFU/mL. Identification of *E. coli* was performed by biochemical methods. Antimicrobial susceptibility was tested by agar diffusion (CLSI criteria). Intermediate and resistant strains were grouped together.

The study included 385 males with a community FUTI due to *E. coli*. Eight (2.1%) isolates were FR and 377 (97.9%) fosfomycin susceptible (FS). Resistance to FQ ($p=0.006$), amoxicillin-clavulanate ($p=0.01$), cefuroxime ($p=0.03$), ceftriaxone ($p=0.024$) and gentamicin ($p=0.015$) was more frequent in FR strains. Among the 29 (7.5%) ESBL-EC, 27 (93.1%) were FS. In the univariate analysis FR was associated to older age ($p=0.048$), dementia ($p=0.028$) and recent FQ use ($p=0.036$). The frequency of FR remained stable over the study while there was an increase in the proportion of ESBL-EC (chi square for linear trend 17.4; $p<0.001$) (Fig. 1).

The overall prevalence of FR was comparable with that previously reported in Spain⁶ and lower when focusing in ESBL-EC strains.^{6,7} The low frequency of FR in *E. coli* despite extensive use of fosfomycin has been attributed to a decreased bacterial fitness.⁸ However, Spanish studies have suggested the existence of a correlation between fosfomycin consumption and FR in *E. coli* isolates, mainly in ESBL-EC.^{6,9} Resistance to fosfomycin is generally related to chromosomal mutations in the target or in the transporter genes and less frequently to plasmid modifying enzymes, mainly the *fosA3*.⁴ The *fosA3* genes, commonly located on a conjugative plasmid that also carries a CTX-M, are widespread in East Asia.⁴ A high proportion of the analyzed ESBL-EC strains were susceptible to fosfomycin. Interestingly, only 25% of the FR *E. coli* isolates were ESBL-EC suggesting that the *fosA* genes are not spread in our environment. However, this could change in case of dissemination of the *fosA3* genes, which have already been detected in Europe.¹⁰