

Casos Clínicos

RESIDENTES DE FARMACIA HOSPITALARIA

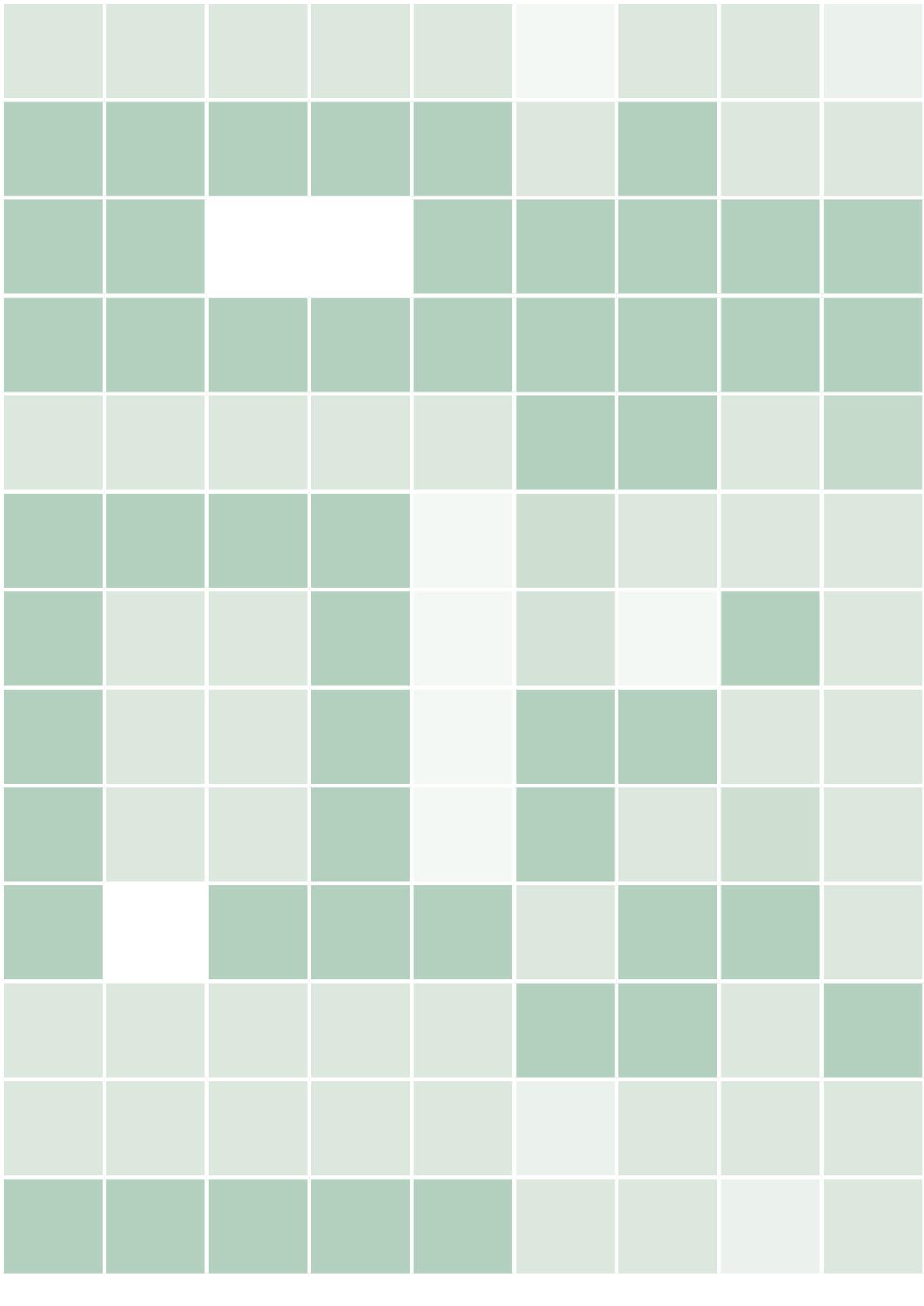
Región de Murcia

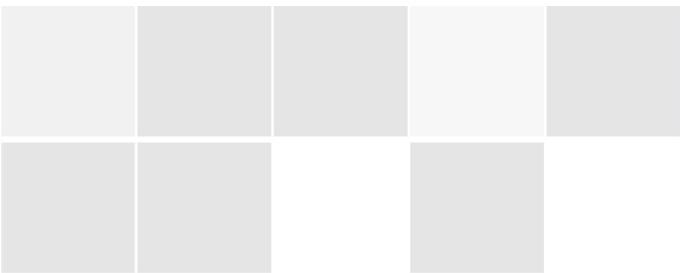
Junta de Directiva de



Somufarh

Sociedad Murciana de Farmacia Hospitalaria





Casos Clínicos

RESIDENTES DE FARMACIA HOSPITALARIA

Región de Murcia



Título del Documento:
CASOS CLÍNICOS.
RESIDENTES DE FARMACIA
HOSPITALARIA. REGIÓN DE MURCIA

Copyright
EDITORIAL JUSTIM S.L.

Edita
JUNTA DE DIRECTIVA DE SOMUFARH

M^a Dolores Iranzo Fernández
Josefa León Villar
Celia M^a González Ponce
Rosario García Herrero
Elena Urbietta Sanz
José M^a Alonso Herreros
M^a José Morales Lara

Fecha de Edición:
Junio de 2011

ISBN:



Presentación

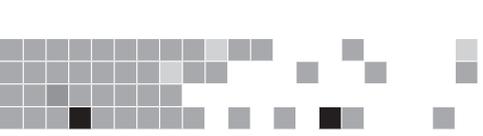
Es un motivo de satisfacción para la Sociedad Murciana de Farmacia Hospitalaria (SOMUFARH) presentar este documento que recopila los casos clínicos expuestos por nuestros Farmacéuticos Residentes de la Región de Murcia a lo largo de tres sesiones docentes, promovidas por la entonces vocal de residentes de esta Sociedad, y celebradas en distintos hospitales con acreditación docente de esta Comunidad Autónoma durante los años 2007 a 2009.

La idea de editarlo surgió por iniciativa conjunta de los Farmacéuticos Residentes de Farmacia Hospitalaria de la Región de Murcia y de la Junta de Gobierno de la SOMUFARH, utilizando la metodología de aprendizaje basada en el modelo de “caso clínico” como herramienta actualmente acreditada para la formación de nuestros residentes.

Agradecemos el esfuerzo y la dedicación del equipo interdisciplinar de profesionales que han participado en la elaboración y discusión de los casos, en calidad de autores o de coordinadores, así como a la vocal de residentes por su especial dedicación y entusiasmo, ya que, gracias a todos ellos, ha sido posible realizar esta primera edición. Esperamos que tenga una continuidad en futuras ediciones, así como que sirva de estímulo para incrementar la participación de otros compañeros.

La función del Comité Editorial ha sido ha sido recopilar, unificar y revisar la presentación de los casos clínicos. Pedimos disculpas por los errores u omisiones que se hayan podido producir involuntariamente.

El Comité Editorial
Junta de Directiva de la SOMUFARH





Prólogo

El ámbito sanitario, como reflejo de la sociedad de la información y el conocimiento, actualmente se encuentra caracterizado por un crecimiento exponencial de sus contenidos científicos y, subsidiariamente, por la renovación permanente del cuerpo doctrinal de todas las profesiones sanitarias.

En este entorno, una de las dificultades más importantes que se plantean los profesionales sanitarios es: ¿cómo mantener su nivel de competencia? De hecho, el marco legal confiere el derecho y la obligación, para todos los profesionales sanitarios, de una formación continua y continuada. Más allá de esta exigencia legal existe el compromiso ético, al que necesariamente todos los farmacéuticos de hospital debemos sentirnos adheridos.

Para la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), el reto que supone aumentar las competencias del farmacéutico de hospital es el desafío más importante. Bien sabemos que el futuro no es un regalo, es una conquista, que exige de todos el máximo compromiso por capitalizar competencias, como garantía de futuro profesional, en un escenario cada vez más competitivo.

Este hecho, y su traslación operativa en el seno de la sociedad, a través de cursos, jornadas, congresos, grupos de trabajo, etc., ha permitido ofertar a los socios un programa formativo que es una garantía para consolidar y avanzar en el marco competencial del farmacéutico de hospital.

Especialmente, la incorporación de competencias, en términos de conocimientos, habilidades y actitudes, durante el periodo de formación es crítico, pues es en estos inicios cuando se fraguan y conforman los principios fundamentales para el ejercicio futuro de la profesión. Es por ello, que esta iniciativa resulta más relevante.

En la presente edición, a través de sus contenidos, organización y metodología, el lector podrá ver reflejado el nivel alcanzado por la farmacia en numerosos hospitales de la Región de Murcia; y sobre todo, vislumbrar el espíritu de un colectivo profesional que ha querido incorporar y dotar de más herramientas formativas a los futuros especialistas en farmacia hospitalaria.

Enhorabuena por la obra y muchas gracias a los autores, revisores y editores, por el trabajo realizado.

José Luis Poveda Andrés
Presidente de la SEFH



Introducción

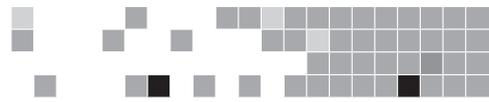
En los últimos años se han producido cambios importantes debido a la evolución de nuestra especialidad, pasando los farmacéuticos de realizar una actividad centrada en el medicamento, a una actividad centrada en el paciente, lo que ha supuesto una implicación por parte de los mismos en la responsabilidad de los tratamientos de los pacientes y en la integración en equipos interdisciplinares.

Este cambio de orientación supone una necesidad y un esfuerzo de formación para conseguir mejorar los resultados de la salud, la calidad de vida y la satisfacción de los pacientes.

El objetivo de este documento es contribuir a la formación de los residentes, a través de la integración de la información sobre medicamentos para generar conocimiento y poder ayudar a la toma de las mejores decisiones terapéuticas.

Se ha elegido el formato de “caso clínico”, por ser una metodología cada vez más utilizada en la formación de nuestros residentes. Surgió como herramienta de apoyo docente con motivo de la ampliación de un 4º año en la especialidad, durante el cual los farmacéuticos ejercen su actividad asistencial en la proximidad del paciente.

Esta metodología se ha utilizado siguiendo la línea de formación de la Comisión Nacional de la Especialidad y de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Así lo constata la 2ª edición del “Manual del Residente de Farmacia Hospitalaria”, en el que han trabajado ambas conjuntamente, con el objetivo de ser un instrumento en la formación de especialistas en Farmacia Hospitalaria.



El documento recoge nueve casos clínicos, realizados por farmacéuticos residentes, de distintos hospitales de titularidad pública del Servicio Murciano de Salud, acreditados para la docencia. Los autores son residentes de 2º a 4º año, debido a que la integración del farmacéutico en los equipos asistenciales se realiza de forma progresiva desde el inicio de la formación. Debido a ello, alguno de estos caso clínicos ha surgido a raíz de la detección de un problema relacionado con la farmacoterapia durante la rotación del residente por una determinada área del mismo. Los coordinadores son facultativos médicos o farmacéuticos que han colaborado durante su rotación por las distintas unidades clínicas, dentro o fuera de nuestra Comunidad Autónoma, incluso en algún caso, en el propio Servicio de Farmacia.

La identificación de los problemas farmacoterapéuticos y el análisis de los mismos, se ha realizado en la mayoría de los casos clínicos recogidos en este documento, siguiendo la metodología SOAP (Subjective, Objective, Assessment, Plan), descrita por L. E. Weed (1964), para la recogida de datos clínicos y su evaluación. Este es un sistema de redacción de la historia clínica orientado por problemas, y es el que habitualmente se suele seguir en la mayoría de los centros.

En aquellos casos en que, por las especiales características, no se ha podido utilizar esta metodología, se ha utilizado un formato libre.

En nombre de todos los socios de la SOMUFARH, felicito a los participantes en la edición de este documento porque, gracias a su magnífico trabajo y a su implicación, ha sido posible realizar esta edición.

También quiero dar las gracias a todos los farmacéuticos que han asistido a las reuniones de la SOMUFARH, en las que se expusieron estos casos clínicos, por su compromiso con nuestra profesión.

Esperemos que este documento constituya una herramienta de apoyo en la formación de los farmacéuticos residentes, así como que contribuya a minimizar las diferencias existentes en la docencia impartida en los diferentes hospitales del Servicio Murciano de Salud y a motivarnos para realizar futuras ediciones.

M^a Dolores Iranzo Fernández
Presidenta de la SOMUFARH



Índice

Caso clínico 1

Paciente crítico tras traumatismo craneoencefálico **11**

Autores: Diana Lacruz Guzmán
María Sergia García Simón

Revisor: Mónica Martínez Penella
Hospital Universitario Santa María del Rosell de Cartagena

Caso clínico 2

Paciente crítico con shock séptico **23**

Autores: María José Morales Lara
María Cristina González Pérez-Crespo

Revisor: Antonio González Sánchez
Hospital Universitario Santa María del Rosell de Cartagena

Caso clínico 3

Meningitis bacteriana **43**

Autores: Diana Lacruz Guzmán
Carles Iniesta Navalón

Revisor: Susana Rabell Íñigo
Hospital Universitario Santa María del Rosell de Cartagena

Caso clínico 4

Neumonía asociada a ventilación mecánica por *Acinetobacter baumannii*. Uso de la tigeciclina **55**

Autores: Virginia Collados Arroyo
Núria Sala Vilajosana

Revisor: M^a Dolores Nájera Pérez
Hospital General Universitario Morales Meseguer

Caso clínico 5

Paciente con sospecha de Síndrome de Miller-Fisher **69**

Autores: María José Morales Lara
Carles Iniesta Navalón

Revisor: M^a Carmen Mira Sirvent
Hospital Universitario Santa María del Rosell de Cartagena



Caso clínico 6

Paciente VIH multirresistente. Terapia de rescate **81**

Autores: Sandra Saliente Callén
M^a Pilar López López

Revisor: María García Coronel

Hospital Universitario Santa María del Rosell de Cartagena

Caso clínico 7

Linfoma No Hodgkin Burkitt-like asociado a VIH **95**

Autores: Núria Sala Vilajosana
Montserrat Llopis Fernández

Revisor: Josefa León Villar

Hospital General Universitario Morales Meseguer

Caso clínico 8

Farmacocinética en Neonatología **109**

Autores: Josep Pastor Cano*
Núria Sala Vilajosana*

Revisor: Patricio Mas Serrano**

*Hospital General Universitario Morales Meseguer

**Hospital General Universitario de Alicante

Caso clínico 9

Dermatitis del sofá **119**

Autores: Isabel Sánchez Quiles
J.C. Titos Arcos

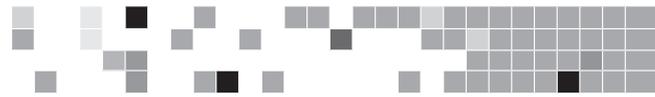
Revisor: Alberto Espuny Miró

Hospital General Universitario Morales Meseguer



1 CASO CLÍNICO

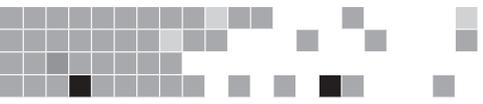
Casos Clínicos
RESIDENTES DE FARMACIA HOSPITALARIA



Paciente crítico tras traumatismo craneoencefálico

Autores: Diana Lacruz Guzmán
María Sergia García Simón
Revisor: Mónica Martínez Penella

Hospital Universitario
Santa María del Rosell de Cartagena





1

CASO CLÍNICO

Paciente crítico tras traumatismo craneoencefálico

Introducción

El traumatismo craneoencefálico siempre se asocia a importantes alteraciones sistémicas que modifican la respuesta del organismo. Dichas alteraciones incluyen cambios en la respuesta cardiovascular y respiratoria así como alteraciones en la función gastrointestinal, anomalías metabólicas y coagulopatías y también cambios en la inmunocompetencia. La mala respuesta inmunológica tras trauma cerebral grave puede ser la causa del aumento de susceptibilidad del huésped frente a una gran variedad de agentes infecciosos (infecciones bacterianas, fúngicas y víricas). Hay varios factores que contribuyen al desarrollo de infecciones nosocomiales en estos pacientes como: presencia de coma, malnutrición, sedación profunda, ventilación mecánica prolongada y la monitorización invasiva entre otros¹.

A continuación se describe el caso de un paciente ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) tras un traumatismo craneoencefálico y su evolución en dicha Unidad.



Motivo de ingreso

Paciente de 45 años policontusionado y con traumatismo craneoencefálico tras agresión, que ingresa en UCI procedente del hospital de referencia, tras valoración por Neurocirugía.

Antecedentes personales

Ex adicto a drogas por vía parenteral desde hace 26 años en tratamiento con metadona. Consumidor de cocaína y cannabis hasta hace 3 años. Estancia en prisión desde 1989 hasta julio de 2007. Diagnosticado de infección VIH (estadio B) al ingreso en prisión, con terapia antirretroviral irregular. Probable hepatopatía alcohólica.

Enfermedad actual

Paciente atendido por el 061 por traumatismo maxilofacial tras agresión. En su valoración se describe SO_2 :96%, respiración espontánea, FC:90 lpm, TA:103/78 mmHg. Se encuentra consciente y no se pueden valorar pupilas por importante edema parpebral, no apreciándose focalidad neurológica. Es trasladado al área de Urgencias donde se le realiza traqueotomía, se le administran 2 unidades de concentrado de hematíes y se le transfunde un pool de plaquetas.

Se realiza TAC craneal sin contraste, en el que se observa fractura de los huesos de nariz, pequeña cantidad de sangre de forma difusa, probablemente distribuida en el subaracnoides, mínima cantidad de sangre en región occipital izquierda frontal bilateral y hemorragia en ambos senos maxilares esfenoidales, celdillas etmoidales y mínima en el seno frontal derecho.

Además, el paciente presenta severos edemas en partes blandas y pabellón auricular derecho con pérdida de sustancia, fosa nasal ocupada por edema y sangre, severos hematomas faciales y periorbitarios con imposibilidad de apertura de los párpados y herida incisa en el labio superior suturada.

El diagnóstico principal al ingreso fue traumatismo craneoencefálico con hemorragia subaracnoidea, contusión cerebral y traumatismo facial.

A su ingreso en UCI el paciente presenta mal estado general, está sedado. T^a: 33°C, TA: 90/60 mmHg, FC: 72 lpm.

ECG: ritmo sinusal a 72 lpm. Sin alteraciones de la repolarización.

Rx de tórax: probable fractura de la costilla 7 derecha.

Se le canaliza una vía central y se conecta a ventilación mecánica por traqueostomía.



DATOS ANALÍTICOS FUERA DE RANGO AL INGRESO

Glucosa: 127 mg/dl; albúmina: 2 g/dl

Hematíes: $1,1 \cdot 10^{12}/L$; hematocrito: 10 %; hemoglobina: 3,5 g/dl; leucocitos $12,3 \cdot 10^9/L$.

La historia farmacoterapéutica del paciente durante su ingreso en UCI se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1		Historia farmacoterapéutica	
Tratamiento durante el ingreso en UCI			
TRATAMIENTO	DOSIS	Inicio (día)	Duración (días)
propofol	2%	+1	17
midazolam + fentanilo citrato	En 250 ml G5% a 45 ml/h	+1	23
furosemida	100 mg en 100 ml SF 0,9 % a 6ml/h	+1	
omeprazol	40 mg/24h	+1	
enoxaparina sódica	40 mg s.c./24 h	+1	
imipenem	1g/6h	+8	15
fluconazol	200 mg/24 h	+8	
amikacina	900 mg/24 h	+18	
caspofungina	50 mg/24 h	+18	
linezolid	600 mg/12 h	+18	5
ciprofloxacino	400 mg/12 h	+23	
ácido zoledrónico	4 mg /mes	+29	

EVOLUCIÓN CLÍNICA

A su ingreso en UCI y desde el punto de vista hemodinámico, el paciente precisa transfusión de 4 unidades de concentrados de hematíes, 4 de plasma y 2 pool de plaquetas.

Se inicia nutrición parenteral por vía central que se mantuvo hasta la colocación de sonda nasogástrica (día +8).

El día +2 se realiza un nuevo TAC craneal de control donde se aprecia disminución de la hemorragia subaracnoidea. El día +7 del ingreso se observa mejoría del edema facial y palpebral.

Desde el punto de vista infeccioso, el día +7 del ingreso el paciente presenta fiebre, leucocitosis y se observa un infiltrado pulmonar basal derecho, por lo que se inicia tratamiento antibiótico empírico con imipenem, y fluconazol. El día +17 el paciente presenta nuevo pico febril con leucocitosis, asociándose al tratamiento amikacina, caspofungina y linezolid, el día +23 tras resultado del



hemocultivo (crecimiento de *Staphylococcus epidermidis*) se inicia ciprofloxacino y se suspende imipenem y linezolid.

El día +26 del ingreso se retira ventilación mecánica y se mantiene oxígeno en T debido a la mejoría clínica del paciente. El día +29 se retira la oxigenoterapia.

Además, el día +27 se observa hipercalcemia, precisándose tratamiento con hidratación, furosemida y bifosfonatos.

Tras aproximadamente un mes de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos se decide el alta y traslado a la planta de Medicina Interna, donde evolucionó favorablemente hasta el alta domiciliaria.

Problemas farmacoterapéuticos

Problema Médico	Objetivo Farmacéutico
Paciente desnutrido	Asesoramiento en la prescripción de nutrición parenteral
Neumonía asociada a ventilación mecánica	Optimización del tratamiento antibiótico
Hipercalcemia	Optimización del tratamiento

Método SOAP

SOAP 1. Objetivo farmacéutico

Asesoramiento en la prescripción de nutrición parenteral.

Subjetivo

No procede, ya que el paciente se encuentra sedado.

Objetivo

Paciente desnutrido.

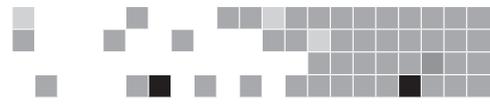
Albúmina: 2 g/dl

Peso: 70 kg

Altura: 170 cm

Análisis

En el paciente crítico, la vía de aporte de nutrientes recomendada es la nutrición enteral siempre y cuando no existan contraindicaciones para su empleo, es decir, siempre que el tracto gastrointestinal sea funcionante, ya que las



complicaciones infecciosas son menores en los pacientes alimentados por esta vía². En este caso, por el traumatismo craneoencefálico y la sedación del paciente, no se puede administrar nutrición enteral por sonda debido a la imposibilidad de colocación de la misma, por lo que la vía elegida para la administración fue la parenteral.

Además, el paciente presenta una desnutrición severa, ya que uno de los indicadores de desnutrición, la albúmina, se encuentra por debajo de los niveles normales (<2,5g/dl)³.

Plan

Cálculo de los requerimientos nutricionales del paciente a través de la ecuación de Harris-Benedict ajustada por el factor de estrés de paciente crítico con traumatismo craneoencefálico (1,6)⁴.

Varones: TMB (Kcal): $66 + (13,7 \times P) + 5T - (6,8 \times E)$ (P: peso; T: Talla; E: edad)
Según esta ecuación para cubrir el metabolismo basal del paciente, se necesitarían $1.432 \text{ Kcal} \times 1,6$ (factor de estrés)=2.291,2 kcal.

Se decidió prescribir una nutrición de grado de estrés 3 que, según el protocolo de nutrición parenteral del hospital, se corresponde con un aporte aproximado de 2.500 kcal y el uso entre otros nutrientes de ácidos grasos omega 3, indicados por sus propiedades inmunomoduladoras en procesos inflamatorios. Los electrolitos se prescribieron según la bioquímica diaria del paciente.

Debido a la administración de propofol, fármaco que en su formulación galénica contiene lípidos, se decidió disminuir el aporte de lípidos a la mitad (50 g) para evitar un excesivo aporte de éstos⁵.

Tras la mejoría clínica del paciente, se decidió suspender la nutrición parenteral el día +8 y pasar soporte nutricional enteral. La dieta enteral utilizada fue una dieta específica para casos de estrés metabólico, enriquecida en L-Arginina, ácidos grasos $\omega 3$, nucleótidos y antioxidantes (IMPACT®).

SOAP 2. OBJETIVO FARMACÉUTICO

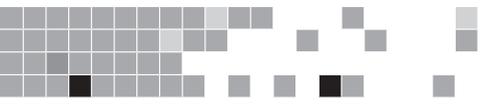
Optimización del tratamiento antibiótico por neumonía asociada a ventilación mecánica.

Subjetivo

No procede, ya que el paciente se encuentra sedado.

Objetivo

El día +7 del ingreso el paciente presenta fiebre y leucocitosis.



En la radiografía de tórax se observa un infiltrado pulmonar basal derecho. Se le realiza un cultivo de secreciones bronquiales que fue positivo para *Enterobacter Cloacae* y *Citrobacter freundii*.

El día +17 el paciente presenta un nuevo pico febril, por lo que se realiza un 2º cultivo, que fue positivo para *E. Cloacae* y *Staphylococcus epidermidis*.

Análisis

La neumonía asociada a ventilación mecánica es una de las principales complicaciones infecciosas que se diagnostican en los pacientes ingresados en los Servicios de Medicina Intensiva. Muchas de estas infecciones son producidas por microorganismos multirresistentes que forman parte del ecosistema del propio Servicio de Medicina Intensiva. El conocimiento de los patógenos potenciales del centro hospitalario y de su sensibilidad antibiótica permite la selección racional de un tratamiento empírico adecuado⁶. En nuestro caso, se inició tratamiento empírico con imipenem, y fluconazol para cubrir una posible infección fúngica. Tras el resultado del cultivo se continuó con el mismo tratamiento antibiótico. El día +17, por nuevo pico febril, se decidió asociar amikacina, por una posible infección por microorganismos gram negativos, caspofungina por una posible infección por *Aspergillus* y linezolid, activo frente a microorganismos gram positivos. Tras el resultado del 2º cultivo se inició ciprofloxacino y se suspendió imipenem y linezolid^{7,8}.

La eficacia y toxicidad de los aminoglucósidos se correlaciona con su concentración plasmática y resultado terapéutico en pacientes con neumonía por gram negativos. Por lo tanto, en estos pacientes la dosificación de aminoglucósidos debe ser individualizada y se deben monitorizar los niveles plasmáticos.

Los aminoglucósidos presentan un efecto bactericida dependiente de la concentración, interesan perfiles cinéticos con grandes fluctuaciones ($C_{max} > 10\text{CMI}$ y C_{min} bajas) para asegurar el efecto bactericida del antibiótico y minimizar los efectos tóxicos debidos a la acumulación del mismo⁹.

En nuestro paciente se inició el tratamiento con amikacina 15 mg/Kg/día, administrado en una sola dosis diaria, ya que se potencia el efecto post antibiótico y se reduce la toxicidad.

Se obtuvieron niveles de amikacina en la 2ª dosis. El nivel objetivo de amikacina en dosis única diaria se sitúa en $C_{min} < 1 \text{ mg/l}$ (para evitar la toxicidad), C_{max} : 45-60 mg/l y C post 8h: Nomograma Hartford¹⁰.



Los niveles plasmáticos de amikacina obtenidos se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2		Concentraciones plasmáticas de amikacina			
Día	hora	Pauta de dosificación	Nº dosis	nivel	ClCr
+18	00:00	900 mg/24 h	2		213,9
+19	23:55	900 mg/24 h	1	$C_{\min} < 2,5 \text{ mg/l}$	213,9
+20	01:00			$C_{\max}: 35,9 \text{ mg/l}$	
+20	08:00			$C_{\text{post}} 8\text{h}: 4,5 \text{ mg/l}$	

La concentración máxima de amikacina se encuentra por debajo del nivel considerado óptimo. Se recomendó aumentar la dosis a 1.000 mg/24h comenzando el día +20 a las 24 h.

Plan

Optimización del tratamiento antibiótico para la neumonía asociada a ventilación mecánica según los resultados del antibiograma.

Monitorización farmacocinética de los niveles de amikacina. El ajuste farmacocinético se realizó mediante pks, teniendo como objetivo el mantenimiento de la concentración plasmática de amikacina dentro del intervalo terapéutico ($C_{\min} < 1 \text{ mg/l}$, $C_{\max}: 45\text{-}60 \text{ mg/l}$ y $C_{\text{post}} 8\text{h}$: nomograma Hartford).

Recomendación de la monitorización diaria de la función renal del paciente mediante el aclaramiento de Cr y de la función auditiva del paciente debido al riesgo de ototoxicidad de la amikacina. Formación del personal de enfermería para la correcta toma de muestra de los niveles de amikacina y sobre el tiempo de infusión del antibiótico.

SOAP 3. OBJETIVO FARMACÉUTICO

Optimización del tratamiento de la hipercalcemia

Subjetivo

No presenta.

Objetivo

Ca: 15 mg/gl

Análisis

La hipercalcemia se define como la presencia de unas cifras elevadas de calcio en sangre superiores a los valores de referencia (8,4-9,7 mg/dl). Las causas más frecuentes de la hipercalcemia son hiperparatiroidismo, neoplasia maligna primaria, insuficiencia renal, enfermedad maligna que daña el hueso y el uso de diuréticos tiazídicos. Se debe corregir la cifra de calcio en función de la albúmina y de las proteínas utilizando la fórmula:



Calcio corregido= $4,0 \text{ g/dl} - (\text{albúmina plasmática}) \times 0,8 + (\text{calcio sérico})$
Nuestro paciente presentaba un calcio corregido por albúmina de 17,4 mg/dl. El tratamiento de la hipercalcemia está orientado a corregir la causa que lo produce y debe ser tratada aquella que presenta síntomas o supera los 14 mg/dl.

En nuestro caso se desconocía la causa, pero se decidió tratar, ya que las cifras superaban los 14 mg/dl.

Se debe iniciar el tratamiento con la rehidratación del paciente; a continuación se utilizará un diurético del asa para aumentar la excreción renal de sodio y calcio. En los casos en los que esté implicado un aumento de la resorción ósea como causa de la hipercalcemia se deberá utilizar un bifosfonato¹¹.

Plan

Optimización del tratamiento para la hipercalcemia. El paciente fue tratado inicialmente con hidratación y furosemida pero, al no disminuir los niveles de calcio, se valoró el tratamiento con un bifosfonato.

Se recomendó la administración de ácido zoledrónico una vez al mes. El ácido zoledrónico (4 mg) únicamente está indicado para hipercalcemias secundarias a neoplasias, por lo que al ser una indicación fuera de ficha técnica se tuvo que solicitar como uso compasivo (en el momento de su prescripción aún era necesario el envío de toda la documentación al Ministerio de Sanidad para la aprobación de su uso). Debido a la buena función renal del paciente se decidió administrar la dosis completa de ácido zoledrónico (4 mg).

Bibliografía

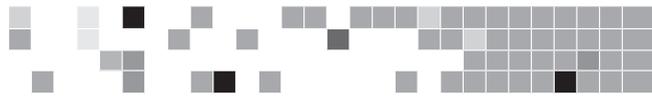
1. Net A, Quintana E. Infecciones en el paciente crítico. Springer Verlag-Ibérica; 1997.
2. Camarero Gonzalez E, Culebras Fernandez JM, Grau Carmona T, Perez de la Cruz AJ. Evidencia científica en soporte nutricional especializado. Paciente quirúrgico, crítico, oncológico y respiratorio. Manual de actuación. Madrid: IM&C; 2006.
3. Ulíbarri JI, González-Madroño A, González A, Fernández G, Rodríguez F, et al. Nuevo pro 2002;17:179-88.
4. Ecuación de Harris benedict. Disponible en: <http://www.fresenius-kabi.es/nutricionenteral/pdf/manual>
5. Juvany Roig R, Llop Talaverón J, Herrero Meseguer I, Jodar Masanés R. Sobrecarga calórica en el paciente crítico tratado con nutrición parenteral. Nutr Hosp. 2003;18:199-206.
6. Koda-Kimble MA, Young LIY, Kradjan WA, Guglielmo BJ, Alldredge BK, Corelli RL, Williams BR. Applied Therapeutics. The Clinical use of drugs. Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
7. Mensa J, Gatell JM, et al. Guía terapéutica antimicrobiana 2009. Masson
8. David M, Gilbert MD, Robert C, et al. Guía Sandford: Guía terapéutica antimicrobiana; 2009.
9. Bauer LA. Applied Clinical Pharmacokinetics. Ed Mc Graw Hill; 2001.
10. Alvarez Lerma F, et al. Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008;26(4):230-9.
11. Cinza Sanjurjo S, Nieto Pol E. Hipercalcemia. Guías Clínicas. 2005;5 (21). Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias2/hipercalcemia.asp>.





2 CASO CLÍNICO

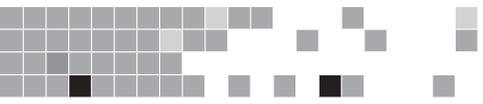
Casos Clínicos
RESIDENTES DE FARMACIA HOSPITALARIA



Paciente crítico con shock séptico

Autores: María José Morales Lara
M^a Cristina González Pérez-Crespo
Revisor: Antonio González Sánchez

Hospital Universitario Santa María
del Rosell de Cartagena (Murcia)





2

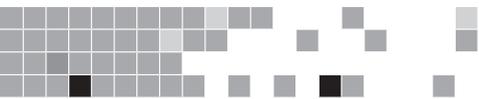
CASO CLÍNICO

Paciente crítico con shock séptico

Introducción

El shock se define como un síndrome, de etiología multifactorial, desencadenado por una inadecuada perfusión sistémica aguda, y caracterizado por el desequilibrio entre la demanda y la oferta de oxígeno a los tejidos, bien por aporte inadecuado, bien por una mala utilización a escala celular¹.

Dependiendo de la afectación fundamental se definen tres tipos de shock: El shock hipovolémico por pérdida del volumen eficaz circulante, el shock cardiogénico por incapacidad del corazón para mantener un adecuado aporte de O₂ a los tejidos y satisfacer sus demandas metabólicas y, por último, el shock distributivo por una alteración en el continente sanguíneo, con importante vasodilatación y disminución de las resistencias vasculares sistémicas, lo que provoca una mala distribución del flujo². El shock séptico es el más representativo de los shocks distributivos en el que un foco infeccioso desencadena toda una cascada de mediadores inflamatorios que van a producir la alteración microvascular y la vasodilatación que lo caracteriza³.



La evolución de esta situación es hacia la disfunción de los diferentes órganos y sistemas y fracaso multiorgánico.

Aunque cualquier agente infeccioso puede producir sepsis y shock séptico, los agentes más comúnmente implicados son las bacterias, especialmente los bacilos gramnegativos aerobios (*E. coli*, *Pseudomonas*) y los cocos grampositivos (estafilococos).

Entre los factores predisponentes para el desarrollo de sepsis encontramos la edad avanzada, la inmunosupresión, el tratamiento con esteroides, la cirrosis hepática, la diabetes, la insuficiencia renal, los antecedentes de cirugía mayor, politraumatismo o quemaduras extensas, la realización de técnicas instrumentales invasivas, la presencia de catéteres y de dispositivos intravasculares, y la intubación².

El tratamiento exige la normalización de la volemia y la administración de agentes inotropos para normalizar el gasto cardíaco si se encuentra bajo, y aumentar la presión de perfusión de los tejidos⁴.

Los pacientes con diagnóstico de shock séptico deben ingresar en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para control inmediato del estado hemodinámico y tratamiento de soporte de los órganos disfuncionantes, así como de las respuestas inmunes, neuroendocrinas y hemostásicas. El tratamiento antibiótico es la llave para mejorar la supervivencia. Se iniciará tan pronto como se hayan recogido los cultivos⁵.

Motivo de ingreso

Varón de 49 años que ingresa en la UCI procedente del Servicio de Urgencias por cuadro compatible con neumonía. A su ingreso presenta fiebre de 39°C de 48 h de evolución, sudoración, disnea y taquipnea progresiva.

Antecedentes personales

No alergias medicamentosas conocidas. No diabetes, no hipertensión arterial, no dislipemia, no tratamientos crónicos. Fumador de un paquete/día. Bebedor esporádico. Sin antecedentes de interés.



Enfermedad actual

Día	Farmacoterapia	Comentarios
0	Ingreso en UCI	Intubación orotraqueal Patrón alveolar difuso compatible con neumonía
	ceftriaxona 2g i.v./12h	
	levofloxacin 500 i.v. mg/12h	
	fitomenadiona i.v./8h	
	pantoprazol i.v. 40 mg/24h	
	cisatracurio 100 mg i.v. en 50 ml SSF a 1,5 mg/kg/min ~ 120 µg/min	
	proteína C reactiva activada 20 mg i.v. en 10 ml API + 190 ml SSF a 20 ml/h (24 µg/kg/h durante 96 horas).	
	midazolam 150 mg i.v. + cloruro mórfico 10 mg i.v. en G5% 250 cc a 15 ml/h	
	SSF 500 ml a 100 ml/h	
	noradrenalina 20 mg i.v. en G5% 100 ml (0,4 µg/kg/min)=10 ml/h	
	dopamina 400 mg i.v. en 250 SSF a 5 ml/h (~ 1,5 µg/kg/min).	
	hidrocortisona 300 mg i.v. en SSF 100 ml a 4 ml/h	
Dieta absoluta		
+1	noradrenalina 20 mg en 100 ml de G5% a 40 ml/h	Ventilación mecánica. Radiografía de tórax con infiltrados pulmonares bilaterales con patrón alveolar. Shock séptico con fallo multiorgánico: respiratorio, hemodinámica, renal y hematológico.
	ceftriaxona 2g i.v./24h	
	levofloxacin 500 i.v. mg/24 h	
	furosemida 100 mg en 100 ml SSF a 8 ml/h	
	gluconato cálcico i.v./8 h	
	paracetamol 1 g i.v. si fiebre	
	Octaplex® 4 viales i.v.	
	midazolam 150 mg + cloruro mórfico 20 mg en G5% 250 ml a 21 ml/h	
	proteína C reactiva activada 20 mg + 120 ml SSF a 20 ml/h (suspender de 10 a 12h)	
	bicarbonato 1 M a 8 ml/h	
	bicarbonato 1 M 100 cc	
	bicarbonato 1 M 150 cc	
insulina regular según glucometer/6h		
Dieta. Isosource® standard 1000 ml a 21 ml/h. Si débito < 200 aumentar a 63 ml/h. Débito/8h		
+2	furosemida 240 mg en 100 ml SSF a 8 ml/h	En anuria y acidosis respiratoria. Cultivo: <i>H. influenzae</i> . Gram: cocobacilos Gram +.
	noradrenalina 40 mg en G5% 100 ml a 28 ml/h	
	cisatracurio 100 mg a 3 mg/kg/min	
	levofloxacin 250 mg/24 h	
	linezolid 600 mg i.v./12 h.	
	gluconato cálcico i.v./4 h	
	metamizol i.v. si fiebre	
	insulina regular según glucometer/6h	
	Dieta: Isosource® 1000 ml/24h. Si débito>200 ml, suspender durante 6 h y reiniciar a mitad de ritmo	



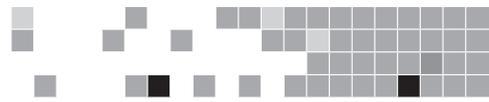
Día	Farmacoterapia	Comentarios
+3	Suspender dopamina, furosemida y pantoprazol.	Persiste shock séptico con fracaso multiorgánico.
	NA 40 mg en G5% 100 ml a 1,4 µg/kg/min	
	midazolam 250 mg + 10 mg cloruro mórfico en bomba de jeringa a 20 mg/h	Hemodinámica-mente más estable. Afebril.
	cisatracurio 100 mg en bomba de jeringa a 1,2 µg/kg/min	
	Xigris® 20 mg en 200 ml SSF a 24 µg/kg/h	Persisten los infiltrados pulmonares bilaterales aunque más aireados en los vértices.
	Bomba de insulina según protocolo	
	metoclopramida i.v. + eritromicina 250 mg i.v. 1 amp/6h	Hemofiltración veno-venosa.
	ranitidina 50 mg i.v./8h	
	Suspender levofloxacin	Transfusión de pool de plaquetas.
	cloruro cálcico/6h	
	Lavados bucales con nistatina suspensión	
	Pomada epitelizante en ambos ojos	
Dieta: NPPH 2400 ml/24 h Jevity® plus a 21 ml/h. Débito a las 3 h Si tolera aumentar a 42 ml/h. Débito/8h		
+4	NA 40 mg en G5% 100 ml a 0,4 µg/kg/min	Mejora progresiva respiratoria y hemodinámica.
	cisatracurio 100 mg en bomba de jeringa a 1 µg/kg/min	
	Transfundir un pool de plaquetas	Mejoran parámetros de la función renal.
	Suspender Xigris® el 28/01/08 a las 8 h	
	Cloruro cálcico/24 h	
	Dieta: Suspender NPPH. Después poner SSF 500 ml a 63 ml/h Jevity® plus a 63 ml/h Si tolera aumentar a 42 ml/h Débito/8h. Si ≥ 200 ml, disminuir velocidad a 21 ml/h	
+5	midazolam 250 mg + 10 mg cloruro mórfico en bomba de jeringa a 4 mg/h	Transfusión 6 unidades de plaquetas.
	cisatracurio 100 mg en bomba de jeringa a 0,5 µg/kg/min	
	Suspender actocortina	Coagulación del hemofiltro.
	furosemida 200 mg i.v. ahora	
	SSF 500 ml a 21 ml/h	Se suspende y se administran 10 ampollas de seguril.
	6 U de plaquetas en 40 minutos	
	Insulina rápida según glucometer	Persiste anuria.
	pantoprazol 40 mg i.v./24 h	
	ranitidina suspendida	Edematoso.
	metoclopramida i.v./8 h	
	levofloxacin 250 i.v./24 h	
Dieta: Jevity® plus 1000 ml/24 h Débito/8h. Si > 200 ml, suspender 4h y reiniciar a mitad de ritmo		



Día	Farmacoterapia	Comentarios
+6	propofol 2% a 6 ml/h	Administración de 1 pool de plaquetas + 2 concentrados de hematíes. No tolera la dieta enteral.
	midazolam 250 mg en bomba de jeringa a 6 ml/h. Retirar cloruro mórfico	
	G5% 500 ml a 10 ml/h	
	2 concentrados de hematíes en 4 h	
	SSF 250 ml+ 60 meq CIK a pasar en 8 h Luego SSF 500 ml + 60 meq CIK a 21 ml/h	
	Dieta: NPT de Insuficiencia Renal. 1250 ml/24 h Reanudar Jevity® Plus a 250 ml/24h	
+7	NA 40 mg en G5% 100 ml a 4 ml/h	Problemas con el hemofiltro. Radiografía de tórax más limpia.
	SSF 500 ml + 60 meq CIK a 21 ml/h	
	Dieta: Jevity® Plus a 250 ml/24 h Si vómitos o regurgitación suspender durante 4 h y reiniciar a la mitad	
+8	SSF 500 ml + 30 meq CIK a 21 ml/h	
	SSF 0,9% 100 ML + 40 meq CIK	
	SSF 100 ml + 100 mg furosemida a 4 ml/h	
	Transfundir 6 unidades de plaquetas	
+9	Suspender perfusión de furosemida	En anasarca. Persisten problemas con el hemofiltro. Cambiamos a diálisis. Mejora la función hepática. <i>Candida albicans</i> en jugo gástrico.
	metamizol 2 amp. i.v. /24 horas	
	Suspender enjuagues con nistatina suspensión	
	fluconazol 200 mg i.v./12 horas	
	Dieta: Suspender NPT Jevity® Plus 500ml/24 h Si débito > 200 suspender 4horas y reiniciar a ½ ritmo	
+10	dopamina 200 mg en 100 de G5% a 4 ml/h	
	furosemida 12 ampollas (240 mg)i.v. en 100 de G5% a 8 ml/h	
	Suspender metoclopramida	
	fluconazol 100 mg/12 horas	
	NA 20 mg en SSF 100 ml a 8 ml/h	
	Dieta: Nepro® 1000 ml en 24 horas (a 42 ml/h) Débito cada 8 horas	
+12	Suspende furosemida (23/02/2008)	
	levofloxacin 250 mg/ 48 horas	
+13	Suspender linezolid	Febrícula. Diálisis 3H con volumen de 3000 ml sin HPM.
	Dieta: Nepro® 1000 ml en 24 horas (a 42 ml/h) Suspender la dieta el día 26/02/2008 por traqueotomía	



Día	Farmacoterapia	Comentarios
+14	Suspender levofloxacin y ceftriaxona	Afebril y estable hemodinámicamente. Normotenso y en anuria. Traqueotomía. Erupción cutánea generalizada. Tendencia a la hipopotasemia. Diálisis 3H con volumen de 3000 ml sin HPM
	dexclorfeniramina amp i.v./8 horas	
	Dieta: Reanudar Nepro® 1000 ml en 24 horas	
+15	metilprednisolona 60 mg i.v. a las 12:30	Se realiza ventana antibiótica de 24 horas. Lesiones eritematosas en tronco y cara interna de las extremidades. Sangre por SNG deglutida
	metoclopramida amp. i.v. /8 horas	
	eritromicina 200 mg i.v. coincidiendo con la dosis de metoclopramida	
	Suspender fluconazol Dieta: Isosource® Standard a 21 ml/h Aumentar según débito hasta 63 ml/h	
+16	meropenem 0.5 gr i.v. /24 horas	Diálisis 3H con volumen 3000 ml + lavados. 2 Concentrados de hematíes.
	metilprednisolona 20 mg i.v./8 horas	
+20	SSF 500 ml a 10 ml/h	Electromiografía: Polineuropatía del paciente crítico. Diarrea. Ventilación con presión de soporte. Persiste anuria.
	G5% 500 ml a 10 ml/h (02/03/2008)	
	fluconazol 100 mg i.v./ 24 horas	
	paracetamol 1 g i.v. /8 horas	
	propofol 2% a 4 ml/h	
	furosemida 3 amp. i.v. a las 8:00 am Dieta igual	
+24	<i>Saccharomyces boulardii</i> caps. v.o. /8 horas	En ocasiones conecta con el medio. Afebril y estable hemodinámicamente. Buen intercambio gaseoso. Depositiones líquidas. Movimientos anormales de hiperextensión de ambas extremidades.
	Loperamida comp. tras cada deposición	
	furosemida 120 mg iv en SSF 100 ML a 20 mg/h	
	Dieta: Jevity® plus 500 ml	
+27	manitol 20% 50 ml/ 8 horas a pasar en ½ hora	TAC craneal con afectación extensa y predominio de la sustancia blanca del lóbulo frontoparietal izquierdo y edema que desplaza la línea media. Nuevos edemas periféricos.
	Dieta: Jevity® plus 1000 ml/24 horas Sustancia de arroz 200 ml por SNG. Débito/ 8 horas	



Problemas farmacoterapéuticos

Problema médico	Objetivo Farmacéutico
Bronconeumonía. Shock séptico	Optimización del tratamiento antibiótico
	Optimización del tratamiento de soporte del shock séptico.
	Valorar el riesgo/beneficio de utilización de drotecogina alfa activada (Xigris®). Cálculo de la dosis a administrar según talla y peso
Fracaso renal agudo en Programa de Hemodiálisis	Ajuste de los fármacos según la función renal y hemodiálisis. Corrección electrolítica de las alteraciones causadas por la hemodiálisis
Estado nutricional del paciente e intolerancia a la dieta enteral	Optimización del soporte nutricional
Toxicidad cutánea	Posible Reacción alérgica a Fluconazol y Contraste Radiológico
Plaquetopenia	Valorar la utilización de fármacos que puedan potenciar la aparición de plaquetopenia.

Método SOAP

PROBLEMA FARMACÉUTICO 1:

Optimización del tratamiento antibiótico en Shock Séptico

Subjetivo

Disnea. Piel fría con sudoración. Tos con expectoración. Malestar general.

Objetivo

Día +1: Fiebre de 39°C. ECG: Taquicardia sinusal con alteraciones inespecíficas de la repolarización. TAC: Infiltrados pulmonares bilaterales con patrón alveolar y broncograma aéreo en base compatible con Síndrome del Distrés respiratorio y neumonía. Hemograma: Leucocitosis con desviación a la izquierda, anemia y plaquetopenia.

	+1	+2	+4	+7	+11	+15	+18	+22	+26
Leucocitos (4-10 x10 ⁹ /L)	11,5 x10 ^{9*}	33,9 x10 ^{9*}	45,9 x10 ^{9*}	44,1 x10 ^{9*}	29,4 x10 ^{9*}	20,8 x10 ^{9*}	15 x10 ^{9*}	9,2 x10 ⁹	7,3 x10 ⁹
Plaquetas (150-450x10 ⁹ /L)	311 x10 ⁹	133 x10 ^{9*}	83 x10 ^{9*}	62 x10 ^{9*}	83 x10 ^{9*}	132 x10 ^{9*}	214 x10 ⁹	289 x10 ⁹	398 x10 ⁹

* valores que se encuentran alterados

Shock Séptico Concentrados de plaquetas

Día+2: Shock séptico con fallo de cuatro órganos: respiratorio, hemodinámico, renal y hematológico. Inestabilidad hemodinámica.

Día+3: Anuria. Acidosis respiratoria.



Microbiología:

Día +2: Secreciones bronquiales: 80% de *H. influenzae* sensible a ceftriaxona y quinolonas y resistente a ampicilina. Gram: cocobacilos G+. Sangre: *Mycobacterium pneumoniae*. Jugo gástrico: *Candida albicans*.

Día +11: Microbiología. *Klebsiella pneumoniae* en punta de catéter.

Día +15: Microbiología. Orina: *Candida albicans*. Secreciones bronquiales: *Klebsiella pneumoniae*.

Análisis

La mortalidad global de los pacientes con shock séptico oscila entre el 25 y el 90%, encontrándose los datos de máxima mortalidad durante las primeras 48 horas. Dado que los resultados de los hemocultivos no se obtienen antes de las 24 horas, es esencial la instauración de un tratamiento empírico precoz.

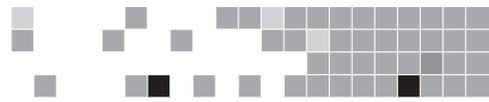
El tratamiento antibiótico se debe instaurar teniendo en cuenta la situación basal del enfermo (estado de inmunosupresión previo), foco de adquisición (nosocomial o en la comunidad) y el foco inicial en la bacteriemia. Es preferible el uso de asociaciones antibióticas bactericidas y sinérgicas, y la administración ha de ser intravenosa. Una vez aislado el patógeno, se debe modificar el tratamiento en función del antibiograma⁶.

Análisis del tratamiento antibiótico empleado:

- Ceftriaxona: cefalosporina de 3^a generación. Activa frente a G+ (no enterococcus, listeria ni SARM), G- (enterobacterias y *H. Influenzae*). De elección en el paciente con neumonía grave que requiere ingreso en la UCI, en asociación a levofloxacino 500 mg i.v./24 horas.
- Levofloxacino: fluorquinolona. Activo frente a *S. Pneumoniae*, *H. Influenzae*, *L. Pneumophila* y *C. Pneumoniae*. Dosis normal en el adulto 250-500 mg v.o./i.v./24 horas. En pacientes con insuficiencia renal con FG 50-20: 250 mg/24 horas y si FG<20: 250 mg/48 horas. Se elimina un 10-15% por hemodiálisis.
- Linezolid: oxazolidinona. Activo frente a bacterias G+. Dosis recomendada en el adulto es de 600 mg v.o./i.v./12 horas. No necesita ajuste en insuficiencia renal y dializa por hemodiálisis; se debe administrar, por tanto, post-hemodiálisis^{7,8,9}.

La asociación de antibióticos ceftriaxona + levofloxacino fue la idónea ante la sospecha en nuestro paciente de neumonía.

Una vez obtenido el antibiograma, se continúa con la asociación empírica inicial, ya que el microorganismo causante (*H. influenzae*) es sensible a esta asociación. La duración del tratamiento es, a su vez, idónea, ya que se decide suspender a los 14 días de iniciado el mismo.



Debido a la aparición en el Gram de cocobacilos G +, se decide asociar linezolid 600 mg cada 12 horas, con una duración del tratamiento de 11 días. Se consideró la utilización de vancomicina 1 g i.v./12 horas y preservar la utilización de linezolid, que aún no siendo un antibiótico de uso restringido en nuestro hospital, se reserva debido a su amplio espectro de actuación. Sin embargo, se descartó esta opción debido al fracaso renal que presentaba el paciente.

Por tanto, es necesario el ajuste de dosis de todos aquellos antibióticos que se eliminan por esta vía. Este es el caso del levofloxacino. Según la función renal, se realizaron los siguientes ajustes de dosis: 500 mg i.v./24 horas a 250 mg/24 horas y posteriormente a 250 mg/48 horas⁸. Durante el tratamiento se suspende la administración de dicho fármaco debido a un error de transcripción. Este hecho, al igual que el ajuste de dosis según función renal, fueron comentados con el médico responsable.

Plan

- Optimización del tratamiento antibiótico en función de los resultados de los cultivos y antibiogramas.
- Monitorización de la función renal del paciente (según niveles de creatinina y urea) y ajuste de dosis de los antibióticos que lo requieran.
- Optimización de las dosis de antibióticos en hemodiálisis continua venovenosa. Administración posthemodiálisis para aquellos antibióticos que se eliminen en alto porcentaje por esta técnica.
- Instrucciones a enfermería sobre la administración:
 - Levofloxacino: Respetar los tiempos de perfusión: 60 minutos para 500 mg.
- Seguimiento de los niveles de plaquetas y leucocitos, así como la presencia o ausencia de fiebre para valorar la evolución de la enfermedad y eficacia del tratamiento antibiótico.
- Monitorización de las posibles reacciones adversas debidas al tratamiento antibiótico:
 - Plaquetopenia y toxicidad hematológica: Especial control de linezolid.

SOAP 2.

Optimización del tratamiento de soporte del Shock Séptico

Subjetivo

No procede.

Objetivo

Hipotensión mantenida a pesar de la reposición de volumen y perfusión de noradrenalina. (Día +2 = 80/40 mmHg), acidosis metabólica, fracaso renal anúrico. Disnea y taquipnea progresiva.



Análisis

El shock séptico es un tipo de shock distributivo, caracterizado por un cuadro de hipoperfusión celular e hipotensión mantenida que da lugar a disfunción celular y orgánica. Por ello, es necesaria una reposición de volumen rápida, ya que se ha demostrado un aumento de la supervivencia de los pacientes tratados agresivamente durante las primeras seis horas, incluso antes de su ingreso en una UCI. En base a esto, se establecen una serie de medidas cuyo objetivo será la restauración rápida de la perfusión tisular^{10,11}:

1. Fluidoterapia: Existen tres tipos de fluidos utilizados para expansión de volumen:
 - a. Cristaloides: son los más usados en maniobras de resucitación volémica. Entre los fluidos más usados se encuentran el suero fisiológico 0,9%, el suero salino hipertónico o el lactato Ringer.
 - b. Coloides: Albúmina.
 - c. Concentrados de hematíes y plaquetas.

En nuestro paciente se decidió utilizar cristaloides, aunque posteriormente y debido a la disminución del recuento de plaquetas y hematíes, fue necesaria la administración simultánea de concentrados de ambos.

2. Fármacos vasopresores: Cuando la administración de líquidos no consigue restaurar la presión arterial ni la perfusión de los órganos, deben emplearse agentes vasopresores.
 - a. Dopamina: Las dosis recomendadas en pacientes con shock séptico es de 2 a 5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ (acción predominantemente dopaminérgica). La velocidad máxima de infusión no debe exceder 50 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$.
 - b. Noradrenalina: Se recomienda que la dosis a administrar en este tipo de pacientes sea en torno a 0,5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$, ajustándose hasta un máximo de 1,0 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ según las necesidades del paciente. A su vez, se recomienda administrarla junto a dopamina para contrarrestar la vasoconstricción que esta produce.

Dada la hipotensión e inestabilidad hemodinámica que presentaba nuestro paciente al ingreso, se administraron ambos fármacos vasopresores. Las dosis de inicio fueron de 20 mg i.v. en G5% 100 ml (0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ = 10 ml/h para noradrenalina y 400 mg i.v. en 250 SSF a 5 ml/h (~ 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) para dopamina. Estas dosis se ajustaron en los sucesivos días en función de la estabilidad hemodinámica del paciente^{12,13}.

Otras medidas que han demostrado ser eficaces en el paciente séptico son aquellas encaminadas a contrarrestar la respuesta inflamatoria y hemostática características del paciente séptico y el control de la glucemia. En base a ello, se plantea el uso de¹⁴:



1. Corticoides: Existe mucha controversia en torno a su uso. Aunque parece probado que los corticoides a dosis altas no se han mostrado eficaces en estos pacientes, sí parece tener un efecto beneficioso el uso de hidrocortisona a bajas dosis 200-300 mg/día repartidos en 3-4 dosis, siempre y cuando no se consiga un aumento de la presión arterial del paciente mediante fluidoterapia y administración de vasopresores. Nuestro paciente recibió durante 4 días hidrocortisona 300 mg en perfusión continua (Día +1 a +4).
2. Proteína C humana recombinante activada: En este tipo de pacientes se debe valorar la posibilidad de administrar drotrecogina alfa activada (Xigris®). Se trata de la forma recombinante de la proteína C reactiva que parece tener un efecto beneficioso en pacientes con shock séptico grave con fallo multiorgánico cuando se añade a la terapia de referencia. Este tratamiento se debe administrar dentro de las 24 horas siguientes a la aparición de fallo orgánico y puede aumentar el riesgo de hemorragias. Por ello, está contraindicado en pacientes con recuento plaquetario $< 30.000 \times 10^6$, incluso si el recuento plaquetario aumenta tras transfusiones. La dosis recomendada de Xigris® es de 24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal cada hora, durante 96 horas¹⁵. Tras valorar el riesgo/beneficio se decide administrar, ya que el recuento de plaquetas nunca fue inferior a 30.000×10^6 , aunque fue necesaria la administración de sucesivos concentrados de plaquetas para normalizar los niveles plaquetarios.
3. Insulina: El tratamiento insulínico intensivo ha demostrado asociarse a una disminución del 50% de la mortalidad, siendo el objetivo mantener glucemias entre 80-100 mediante protocolos de enfermería⁶.

Plan

- Control de la diuresis diaria, presión venosa central, tensión arterial y balances hídricos. Ajuste de la fluidoterapia en base a las necesidades de nuestro paciente.
- Monitorización diaria de los niveles de Na^+ y K^+ . En caso de administración de ClK, asegurar que la $C_{\text{máx}}$ no supere 80 meq ClK/L y la $V_{\text{máx}}$ 30 meq/L.
- Valorar la administración de hidrocortisona a bajas dosis: 200-300 mg/día repartidos en 3-4 dosis.
- Monitorización diaria del recuento de plaquetas. Valorar el riesgo/beneficio que supone la administración de fármacos que pueden aumentar el riesgo de sangrado.
- Cálculo de la dosis a administrar de drotrecogina alfa activada (Xigris®) según talla y peso.
- Control estricto de la glucemia y aparición de signos o síntomas de hipo/hiperglucemia.

- 
- Monitorización de la tensión arterial: vigilar posibles interacciones de dopamina y noradrenalina con IMAO. Linezolid puede potenciar el efecto hipertensivo de dopamina y noradrenalina.

SOAP 3. Optimización del soporte nutricional

Subjetivo

No procede.

Objetivo

- Hipoalbuminemia = 2-2,4 g/dl
- Hipoproteinemia = 5,1-5,4 g/dl
- IMC = 31,25 Kg/m²
- Metabolismo basal (Harris-Benedict)
- Shock séptico de origen respiratorio

Análisis

Los pacientes críticos se caracterizan por un estado hipercatabólico y un metabolismo aumentado que conduce de forma rápida a malnutrición. Por lo que respecta al enfoque nutricional, hay que tener en cuenta este hecho, además de otros factores tales como el estado de inmunocompetencia alterado, tracto digestivo total o parcialmente funcionante, anomalías de la coagulación que pueden dificultar el acceso venoso o la presencia de trastornos de la conducta que pueden afectar a la ingesta.

La malnutrición se asocia a una mayor morbilidad de estos pacientes e interviene incrementando el riesgo de contraer infecciones. Por otra parte, la malnutrición en el paciente crítico altera el sistema inmunológico, la capacidad ventilatoria y la respuesta de la musculatura respiratoria, lo que prolonga la dependencia de la ventilación mecánica, una mayor duración de la estancia hospitalaria y, por tanto, conlleva a una mayor mortalidad.

Por todo ello, resulta esencial el llevar a cabo en estos pacientes un adecuado soporte nutricional, ya que se ha demostrado que influye de manera positiva en su pronóstico¹⁶.

Antes de instaurar el soporte nutricional es importante llevar a cabo una valoración del estado nutricional del paciente, así como el tipo de nutrición, vía de administración y las necesidades de electrolitos, micro y macronutrientes y fluidos.

Como ya hemos comentado, los pacientes sépticos son por definición hipermetabólicos, considerándose que el gasto energético en estos pacientes supone un incremento del 40-50% sobre el gasto energético en reposo. Si bien,



es importante tener en cuenta el factor temperatura en el aumento del gasto energético. En este sentido, se considera que cada aumento de 1°C de la temperatura por encima de 37,5°C, supone un incremento del 10-15% sobre el gasto energético.

Para el cálculo del aporte calórico en estos pacientes se recomienda el uso de la ecuación Harris-Benedict multiplicado por un factor de ajuste igual a 1,30.

Harris-Benedict (hombres):

$GEB = [66,4730 + (13,7516 \times \text{peso (kg)}) + (5,0033 \times \text{talla (cm)}) - (6,755 \times \text{edad (años)})] \times 1,30^*$

GEB paciente=2.248,87 kcal.

Las recomendaciones que se establecen como norma general en el paciente séptico son:

- Se recomienda el empleo de AAR o de glutamina por vía parenteral.
- Aporte calórico debe oscilar en torno a 25-30 Kcal/kg/día.
- Aporte hiperproteico: 1,3-2,0 g de proteínas/kg/día.
- El aporte de glucosa no debe exceder el 70% de las calorías no proteicas, ya que es frecuente la hiperglucemia y resistencia a la insulina en estos pacientes.
- Es imprescindible el aporte de K, P y Mg.
- Aumento del aporte de Zn (15-20 mg/día) y de Se (120 mg/día).
- Es de elección la vía enteral. La nutrición parenteral está indicada cuando no es posible la vía enteral¹⁷.

En nuestro caso, se decidió iniciar nutrición enteral como primera opción debido a la funcionalidad de aparato digestivo y ante la no existencia de contraindicación alguna para su uso. La dieta seleccionada inicialmente (Día +2) para este paciente fue Isosource Standard. Se trata de una dieta completa equilibrada y normocalórica que aporta un valor energético de 525 Kcal/500 ml. Se decide comenzar con 1.000 ml/24 horas y probar tolerancia.

El Día +5, ante la pérdida de la tolerancia de la nutrición enteral y el aumento de requerimientos nutricionales por parte del paciente, se decide realizar nutrición mixta asociando nutrición parenteral periférica (Kabiven® periférico) que le aporta al paciente un aporte calórico de 1.400 kcal/2.400 ml junto a nutrición enteral Jevity® plus. Se trata de una fórmula hipercalórica hiperproteica con fibra que aporta por cada 500 ml un aporte calórico de 601 kcal.

En días sucesivos se intenta mantener la fórmula intentando aumentar a 1.500 ml/día; sin embargo, y ante la pérdida de tolerancia del paciente y el agravamiento de la función renal, se decide comenzar con NPT por vía central para

* Factor de corrección en el paciente crítico.



insuficiencia renal (*). Esta dieta aporta en un volumen de 1.250 ml, un aporte energético de 1.728 kcal. En días sucesivos se intentará de nuevo comenzar con dieta mixta (NP + NE), hasta el día +10, en el que se decide suspender la NPT de IR a fin de evitar las posibles complicaciones derivadas del uso de una vía central y para volver a probar tolerancia del paciente a NE. Sin embargo, en este caso se decide cambiar la fórmula utilizada a Nepro. Esta fórmula es una dieta específica para insuficiencia renal (pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal) que aporta por cada 500 ml, 1.000 kcal, probando tolerancia a 1.000 ml/día. Por último, ante la mejora de la función renal, se decide de nuevo administrar Isosource Standard a 1.000 ml/hora, pero el paciente, tras varios días con este tipo de nutrición, presenta importantes diarreas, por lo que el día +23 se decide de nuevo pautar Jevity® plus.

DIETA	Energía (kcal)	Proteínas (g)	Grasas (g)	H. Carbono (g)
NUTRICIÓN ENTERAL				
Isosource® Standard	525	20,5	17,5	71
Jevity® plus	601	27,8	19,7	75,4
Nepro®	1.000	35	48	111
NUTRICIÓN PARENTERAL				
Kabiven®	1.400	57	85	162
NP I. Renal	1.728	57	50	250

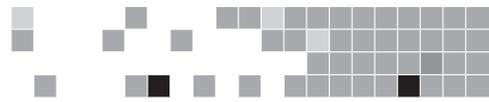
La composición de las dietas enterales se refiere a 500 ml de volumen, el Kabiven® a 2.400 ml y la NP. De I. renal a 1.250 ml.

Tabla: Aporte energético del paciente durante los días de estancia hospitalaria

Día	Kcal aportadas con la dieta
+1	1.050
+2	1.050
+3	2.301
+6	2.228
+10	2.000
+15	525
+27	1.202

El aporte calórico que recibió nuestro paciente durante su estancia en UCI no se adecúa en su mayoría a las recomendaciones establecidas para este tipo de pacientes (GEB paciente= 2.248,87 kcal). Únicamente durante los días +3 al +14 el aporte calórico fue similar al que se establece en la guías de práctica clínica.

(*) En nuestro hospital disponemos de nutriciones estandarizadas en función del estrés metabólico del paciente. A su vez, también disponemos de nutriciones parenterales para situaciones especiales como la insuficiencia renal o hepática.



Por otra parte, y como ya se comentó anteriormente, se recomienda en este tipo de paciente un aporte aumentado de proteínas; por ello, la elección de una dieta normocalórica y normoproteica como es el caso de Isosource Standard no parece la elección más adecuada en este paciente. Este hecho se comentó con el médico responsable y se decidió cambiar a una dieta enteral que aportara mayor cantidad de proteína como es el caso de Jevity plus.

Ante la pérdida de tolerancia a la dieta enteral, y como establecen las recomendaciones nutricionales en Sepsis, se inició dieta mixta enteral-parenteral, suspendiéndose la nutrición parenteral en cuanto fue posible. Por otro lado, niveles elevados de triglicéridos (día + 7: TG=466) nos alertaron de un aporte elevado de lípidos, lo que coincidió con la administración simultánea de la NP y propofol. Estos niveles comenzaron a normalizarse ante la reintroducción de la nutrición enteral.

Durante la estancia de nuestro paciente en la UCI se fueron sucediendo diversos episodios de diarrea. Diversos factores pudieron ser determinantes en la aparición de estos cuadros diarreicos, aunque las causas más probables, a nuestro parecer, fueron el uso de antibioticoterapia y una velocidad de administración de la dieta enteral demasiado elevada. En este sentido, se recomendó al personal de enfermería reducir la velocidad de administración de la dieta. Por último, se evaluó la posibilidad de suplementar la nutrición parenteral con soluciones de glutamina (Dipeptiven®), lo que se descartó.

Plan

- Valoración del estado nutricional del paciente.
- Valoración del Soporte Nutricional Específico idóneo para el paciente en cada momento (Nutrición parenteral o enteral).
- Monitorización y seguimiento de la función renal, balances hídricos (presencia de edemas, necesidad de restricción hídrica), y ajuste del volumen de la nutrición en función de la situación actual del paciente.
- Control estricto de glucemias, ajustando tanto el aporte de hidratos de carbono como el de insulina a la nutrición.
- Monitorización de los niveles de lípidos (triglicéridos) a fin de evitar sobrecarga lipídica. Controlar otras posibles fuentes de lípidos en el tratamiento del paciente (propofol). Disminuir, si es necesario, el aporte de lípidos con la NP, mientras el paciente esté en tratamiento con propofol.
- Valorar la adición de farmaconutrientes a la emulsión.
- Monitorización de niveles de albúmina y proteína, ajustando los aportes proteicos a las necesidades del paciente.
- Monitorización de los electrolitos diariamente y ajustar en función de la situación del paciente. Valorar los aportes externos de electrolitos a través de fluidoterapia o líquido de diálisis.

SOAP 4. Plaquetopenia

Subjetivo

No procede.

Objetivo

Plaquetopenia: Valores analíticos por debajo de $150 \times 10^9/L$ (RN: $150-450 \times 10^9/L$).

Día	Rcto. Plaquetas
+1	$133 \times 10^9/L$
+2	$60 \times 10^9/L$
+4	$35 \times 10^9/L$
+6	$62 \times 10^9/L$
+8	$55 \times 10^9/L$
+10	$101 \times 10^9/L$
+12	$114 \times 10^9/L$

Análisis

La aparición de leucocitosis, leucopenia o desviación a la izquierda, trombocitopenia o coagulopatía subclínica con alargamientos moderados bien del INR, bien del TPTA; son frecuentes en el shock séptico.

La activación masiva del sistema de la coagulación puede ocasionar la producción y depósito de fibrina, dando lugar a trombosis microvascular en varios órganos, contribuyendo así a la aparición del fracaso multiorgánico. Esta situación origina una depleción de los factores de coagulación y de las plaquetas, incrementando paradójicamente el riesgo de hemorragia.

En la sepsis grave, la alteración de la coagulación suele aparecer de forma precoz, destacando la trombopenia en las fases más iniciales, a la que se suma el consumo de factores en la fase plasmática para acabar con un cuadro de coagulación vascular diseminada (CID).

Sin embargo, aunque el propio shock séptico parece ser la principal causa de aparición de plaquetopenia en nuestro paciente, a este hecho se suman otros factores como puede ser la utilización de fármacos que pueden potenciar este efecto. Es el caso de linezolid, medicamento para el que se han notificado numerosos casos de mielodepresión, incluyendo anemia, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia. El riesgo de este efecto parece asociarse con la duración del tratamiento. A su vez, la trombocitopenia se presenta con más frecuencia en pacientes con insuficiencia renal grave, sometidos o no a diálisis, que es el caso de nuestro paciente. La furosemida, ocasionalmente, y la ceftriaxona en un 2% de los casos son fármacos también capaces de producir toxicidad hematológica con aparición de plaquetopenia, que



podieron contribuir, aunque quizás en menor medida a la aparición de dicho cuadro.

Por otra parte, y como ya se comentó en el apartado SOAP 2, en este tipo de pacientes se debe valorar la posibilidad de administrar drotrecogina alfa activada (Xigris®), por el riesgo de hemorragia que conlleva su uso.

En nuestro caso resulta difícil valorar en qué medida pudieron influir cada uno de los factores expuestos, ya que lo más frecuente en este tipo de pacientes es que la etiología de este cuadro sea multifactorial.

Plan

- Monitorización diaria del recuento de plaquetas. Valorar el riesgo/beneficio que supone la administración de fármacos que pueden aumentar el riesgo de sangrado.
- Monitorización de los fármacos que pueden potenciar la aparición de plaquetopenia en pacientes con shock séptico en los que existe previamente una disfunción hematológica. Especial control del linezolid.
- Valorar la administración de concentrados de plaquetas para aumentar niveles y como expansores de volumen.
- Recomendaciones a enfermería:
 - Se recomienda perfundir Xigris® con una bomba de perfusión para controlar con precisión la velocidad de perfusión.
 - Protegerlo de la luz y conservarlo en nevera.

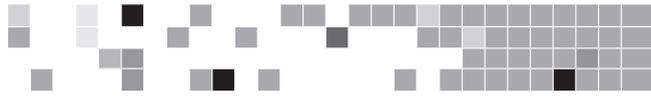
Bibliografía

1. Barber AE. Cell damage after shock. *New Horiz.* 1996;4:161-5.
2. Pérez Vela JL, Perales Rodríguez de Viguri N. Manejo del Shock. *Medicine.* 2005;9(45):2933-43.
3. Renes E, Toral D, Pérez Vela JL. Shock séptico. En: Perales y Rodríguez de Viguri N, editores. *Avances en emergencias y resucitación. Vol. IV.* Barcelona: Edika Med; 2000. p. 51-68.
4. Valenzuela Sánchez F, Bohollo de Austria R, Monge García I, Gil Cano A. Shock séptico. *Medicina Intensiva.* 2005;29(3):192-200.
5. Len Abad O. Sepsis y shock séptico. *Medicine.* 2006;9(49):3211-18.
6. Dellinger, Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36(1):296-327.
7. Guía Sanford de tratamiento antimicrobiano 2006. 36ª Edición.
8. Mensa J. Guía de Terapéutica antimicrobiana 2008. 18ª Edición. Editorial Elsevier Masson.
9. Micromedex® Healthcare Series. Drugdex® Information Systems.
10. Manual de diagnóstico y terapéutica médica. Hospital 12 de Octubre.
11. Curso sepsis grave 2004. Remi. *Revista Electrónica de Medicina Intensiva.* Autores: Abelardo García de Lorenzo Mateos, Manuel Quintana Díaz.
12. Dipiro JT, et al. *Pharmacotherapy Handbook.* Sixth Edition.
13. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Colección Consejo Plus 2007. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
14. Torrabadella de Reynoso P. Sepsis grave. Ediciones Experiencia, 2002.
15. Ficha técnica de Xigris®. Disponible en: www.agemed.es.
16. Fernández Ortega FJ, Ordóñez González FJ, Blesa Malpica AL. Soporte nutricional en el paciente crítico: ¿a quién, cómo y cuándo? *Nutr Hosp.* 2005;20(2):9-12.
17. Ortiz Leyba C, López Martínez J, y Blesa Malpica AL. Nutrición Artificial en la Sepsis. *Nutr Hosp.* 2005;20(2):51-53.



3 CASO CLÍNICO

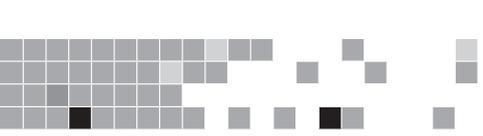
Casos Clínicos
RESIDENTES DE FARMACIA HOSPITALARIA

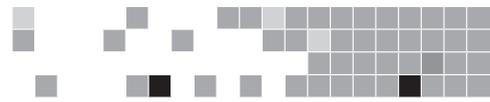


Meningitis bacteriana

Autores: Diana Lacruz Guzmán
Carles Iniesta Navalón
Revisor: Susana Rabell Íñigo

**Hospital Universitario Santa
María del Rosell de Cartagena**





3

CASO CLÍNICO

Meningitis bacteriana

Introducción

La meningitis se caracteriza por la inflamación de las meninges con afectación del LCR que ocupa el espacio subaracnoideo. La causa más frecuente son los virus pero también puede ser producida por bacterias, hongos, medicamentos y otras enfermedades menos frecuentes pero potencialmente letales. En el caso de meningitis bacteriana los microorganismos causales más frecuentes son *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, aunque también pueden ser causadas por otros microorganismos. La meningitis bacteriana es quizás una de las más claras emergencias de todas las enfermedades infecciosas puesto que el tratamiento tardío o inadecuado incrementa el riesgo de muerte o de morbilidad neurológica en aquellos que sobreviven. Para optimizar el tratamiento debemos conocer el agente causal mediante el análisis y cultivo del líquido cefalorraquídeo. A continuación se describe un caso de meningitis bacteriana en un adulto.

Descripción del caso

Varón de 59 años al que se le realiza una biopsia de próstata al observar en un control rutinario elevación de PSA a 11,96. En las siguientes 24 horas comienza con fiebre de hasta 38,4°C, rectoragia discreta y deposición diarreica. Consulta en Urgencias. RX de tórax: hiperreactividad en pulmón izquierdo. Analítica: urea 71, creatinina 1,67, PCR 24,35. Debido a sospecha de infección urinaria y respiratoria se inicia tratamiento antibiótico (ciprofloxacino) y es dado de alta domiciliaria.



Motivo de ingreso

Al día siguiente acude a Urgencias debido a varios episodios de vómitos en escopetazo, fiebre de hasta 39°C y obnubilación progresiva. Es trasladado a UCI ante sospecha de meningitis bacteriana tras análisis del LCR.

Antecedentes personales

Obeso, aproximadamente 100 Kg. Hipertensión arterial (HTA) de 10 años de evolución en tratamiento con eprosartan. Hipercolesterolemia e hiperuricemia sin tratamiento. Ansiedad y depresión en tratamiento con bromazepam. Hiperplasia benigna de próstata en revisión por el Servicio de Urología. No alergias medicamentosas conocidas.

Enfermedad actual

EXPLORACIONES Y PROCEDIMIENTOS AL INGRESO

Pupilas mióticas, TA: 160/70 mmHg, ritmo cardiaco: 95 lpm con tonos apagados y sin soplos, actividad pulmonar: hipoventilación sin estertores, satO₂: 100%. El paciente fue intubado y se le instauró ventilación mecánica; además, se le colocó un catéter central.

DATOS ANALÍTICOS DE INTERÉS

Leucocitos 18,4 x 10⁹/L

Punción lumbar: Glucosa 0, proteínas 514 mg/dl, leucocitos 230 cel/mm³ (70% polimorfonucleares), hematíes 280 cel/mm³, compatible con diagnóstico de meningitis bacteriana.

DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN DEL PACIENTE

El diagnóstico principal del paciente fue meningitis bacteriana por *E. coli* productor de BLEAS.

Al ingreso del paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos se inició tratamiento empírico para la meningitis bacteriana, a la espera de los resultados del cultivo del LCR y del antibiograma. Tras los resultados del antibiograma se modificó el tratamiento antibiótico por un carbapenem y un aminoglucósido. El día +11 del ingreso, ante la sospecha de que el paciente había sufrido una crisis convulsiva, tras consulta con el neurólogo, se añadió fenitoína como tratamiento profiláctico.

La historia farmacoterapéutica del paciente durante su ingreso en UCI se resume en la Tabla 1.



Tras varios días de ingreso del paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos debido a su mejoría clínica (afebril y leucocitos dentro del rango normal) se decidió su traslado al Servicio de Medicina Interna.

Tabla 1.	Historia farmacoterapéutica durante el ingreso en UCI		
TRATAMIENTO DURANTE EL INGRESO EN UCI			
		Inicio	Duración (días)
suero fisiológico 0,9%	500 ml/24 h (21 ml/h) PIV	+1	17
SF+ ClK(10 mEq)	500 ml/24 h (21 ml/h)	+17	1
suero fisiológico 0,9%	500 ml/12 h (42 ml/h)	+18	
suero glucosado 5%	500 ml/12 h PIV (42 ml/h)	+1	2
	500 ml/12 h PIV (42 ml/h)	+11	1
omeprazol	40 mg/24 h i.v.	+1	
ceftriaxona	2 g/12 h i.v.	+1	1
vancomicina	1g/12 h i.v.	+1	1
dexametasona	15 mg/6 h i.v.	+1	1
rifampicina	600 mg/24 h i.v.	+1	1
ampicilina	2 g/4 h i.v.	+1	1
amikacina	750 mg/12 h i.v.	+1	3
	1500 mg/24 h i.v.	+4	8
	1750 mg/24 h i.v.	+10	
meropenem	2g/8 h i.v	+2	
metamizol	6g/ 500 ml SG5% (21 ml/h) PIV	+2	8
urapidilo	250 mg a 21 ml/h	+2	3
	250 mg a 40 ml/h	+4	1
	250 mg a 30 ml/h	+5	1
	250 mg a 15 ml/h	+6	1
Midazolam(150 mg) + morfina (10 mg)	250 ml SG5%(30 ml/h) PIV	+3	4
Propofol	2% (4 ml/h) PIV	+3	5
Enoxaparina	40 mg /24h s.c.	+3	
Captoprilo	25 mg/8 h por SNG	+4	4
	50 mg/8 h por SNG	+8	
Paracetamol	i.v. Si fiebre	+5	
Acetilcisteina	1200 mg/24 h	+5	1
Amlodipino	5 mg/12 h	+6	
Metoclopramida	1 amp/8 h	+7	4
Flumazenilo	1 mg en bolo	+9	1
	2,5 mg en 500 SG5% a 21 ml/h		
fenoína i.v.	750 mg en 500 SF0,9% (1 h)	+11	1
	500 mg en 500 SF0,9% (1 h)	+12	Dosis única
	125 mg/6 h i.v.	+12	7
	125 mg-150 mg-125 mg-150 mg	+19	

PROBLEMAS FARMACOTERAPÉUTICOS

Problema médico	Objetivo Farmacéutico
Meningitis bacteriana	Optimización del tratamiento antibiótico
Crisis convulsivas	Optimización del tratamiento para la prevención de crisis convulsivas

Método SOAP

SOAP 1. OBJETIVO FARMACÉUTICO

Optimización del tratamiento antibiótico en meningitis bacteriana.

Subjetivo

Vómitos en escopetazo, sudoración, escalofríos, obnubilación progresiva.

Objetivo

Fiebre: 39° C

Análisis de LCR: Glucosa: 0 mg/dl, proteínas: 514 mg/dl, leucocitos 230 cel/mm³ (70% polimorfonucleares), hematíes: 280 cel/mm³

Cultivo LCR: *E. coli* productor de BLEAS

Antibiograma: Sensible a: amikacina, imipenem, meropenem, gentamicina, tobramicina, piperacilina.

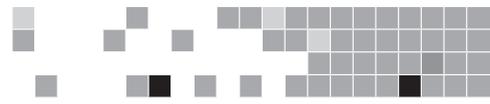
Resistente a: cefotaxima, ceftazidima, cefepime, aztreonam, ampicilina.

Análisis

Tratamiento antibiótico:

En pacientes con meningitis bacteriana, el tratamiento empírico se debe iniciar rápidamente, tras la extracción del LCR. Se deben utilizar antibióticos con una rápida acción bactericida y siempre que sea posible se deben utilizar aquellos cuya penetración en LCR sea suficiente para que la actividad bactericida sea óptima¹.

Nuestro paciente inició tratamiento empírico con ceftriaxona 2 g/12h, vancomicina 1g/12h y dexametasona 15 mg/6h i.v., según el tratamiento recomendado para pacientes mayores de 50 años. Posteriormente, se añadió ampicilina ante la posibilidad de que se tratara de una meningitis por listeria, y rifampicina, ya que la dexametasona, al reducir la inflamación de las meninges, disminuye la penetración de los antibióticos al LCR, y la asociación con rifampicina parece aumentar su concentración^{2,3}.



La dexametasona ha demostrado reducir la presión intracraneal, el contenido de agua cerebral y las concentraciones de lactato, dando lugar a un menor índice de sordera. La evidencia actual avala el uso rutinario de dexametasona en lactantes y niños con meningitis por *H. Influenzae* tipo b. Los adultos con deterioro grave del sensorio (estupor o coma), edema cerebral o signos de hipertensión endocraneal se podrían beneficiar del uso de dexametasona, pero no existe evidencia para recomendar su uso en forma rutinaria⁴.

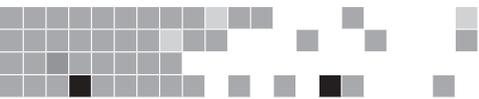
El día +1 se aísla en el cultivo del LCR *E. coli* productor de BLEAS, por lo que se modificó el tratamiento antibiótico. Según los resultados del antibiograma, el paciente inició tratamiento con meropenem 2g/8 h i.v. y amikacina 750 mg/12 h i.v. Una de las limitaciones de los aminoglucósidos es su dificultad de alcanzar concentraciones terapéuticas en el LCR, así como su reducida actividad en medio ácido. Cuando no es posible alcanzar la concentración necesaria en el LCR mediante su administración vía sistémica, se recomienda su administración mediante instilación directa por vía intraventricular o intratecal^{5,6}. En nuestro paciente se desestimó esta posibilidad debido a la presencia de microabcesos cerebrales. El día + 4 se modificó la pauta de amikacina a 1.500 mg/24h en dosis única diaria, por sus ventajas frente al régimen en dosis múltiple. El día +10 se aumentó la dosis de amikacina y se monitorizaron sus concentraciones plasmáticas.

Monitorización de amikacina

La elevada variabilidad intra e interindividual y su potencial toxicidad justifican la monitorización de las concentraciones plasmáticas. Los aminoglucósidos presentan un efecto bactericida dependiente de la concentración; interesan perfiles cinéticos con grandes fluctuaciones ($C_{max} > 10\text{CMI}$ y C_{min} bajas) para asegurar el efecto bactericida del antibiótico y minimizar los efectos tóxicos debidos a la acumulación del mismo.

Los aminoglucósidos se pueden dosificar de dos formas: dosis múltiple o dosis única diaria^{7,8,9}. La administración en dosis múltiple ha sido la dosificación tradicionalmente utilizada, pero cada vez son más los estudios que avalan la administración en dosis única diaria, debido al mecanismo de acción, al efecto postantibiótico y a la resistencia adaptativa y selectiva.

El tratamiento con amikacina se inició el día +1, tras el resultado del cultivo y del antibiograma del LCR, con una dosis de inicio ajustada según el peso de dosificación (PD) por tratarse de un paciente obeso (PD=81 kg) Posteriormente, por recomendación del Servicio de Farmacia se inició la monitorización de las concentraciones plasmáticas de amikacina (día +10). El nivel objetivo de amikacina en dosis única diaria se sitúa en $C_{min} < 2$ mg/l (para evitar la toxicidad), C_{max} : 35-65 mg/l y C post 8 h: 5-20 mg/l. La estimación del régimen posológico se realizó con el programa PKS® (Abbott). Se estimó que con una



pauta de dosificación de 1750 mg/24h se obtendrían una C_{\min} : 0,65 mg/l y un C_{\max} : 53,55 mg/l, concentraciones plasmáticas dentro del intervalo terapéutico deseado; por lo tanto, se recomendó aumentar la dosis el día +11 a 1750 mg/24h y realizar un nuevo control el día +15 (Tabla 2).

El día +15 C_{\max} y C_{post} 8h se encontraban en rango terapéutico, por lo que se continuo con la misma pauta (1750 mg/24h) y se programó el próximo control en una semana.

Tabla 2.		Pautas de dosificación y niveles de amikacina			
Día	Hora	Pauta de dosificación	Nº dosis	Nivel	Cl_{Cr}
+1	12:00	750 mg/12h	6		91,4
+4	15:00	1500 mg/24h	5		100,5
+10	16:00	1500 mg/24h	1	C_{\min} : 0,4 mg/l	143,6
	17:00			C_{\max} : 44 mg/l	
	01:00			C_{post} 8h: 10,3 mg/l	
+11	16:00	1750 mg/24h	4	C_{\min} : <1 mg/ml	125,6
+15	17:00			C_{\max} : 41,1 mg/l	143,6
	01:00			C_{post} 8h: 9,9 mg/l	

Plan

- Optimización del tratamiento antibiótico según los resultados del antibiograma. Se recomendó la utilización de meropenem debido al menor riesgo de convulsiones (los pacientes con meningitis tienen un riesgo aumentado de sufrir convulsiones y el imipenem puede producirlas como reacción adversa)
- Monitorizar los signos de infección (fiebre, leucocitos, cultivos) para asegurar la respuesta al tratamiento antibiótico. Lo ideal sería realizar una punción para comprobar la esterilización del LCR, pero en nuestro paciente esta prueba se estaba retrasando debido a la presencia de microabcesos cerebrales.
- Ajustar la dosis inicial de amikacina según el peso ideal del paciente (peso de dosificación: 81 Kg). $PI=56.2 + 0.555$ (Talla-154,4)=67,63. $PD= PI+ 0.4$ (PR-PI)
- Monitorización farmacocinética de los niveles de amikacina. Realizar ajuste posológico, teniendo como objetivo el mantenimiento de la concentración plasmática de amikacina dentro del intervalo terapéutico ($C_{\min} < 2$ mg/l, C_{\max} : 35-65 mg/l y C_{post} 8h: 5-20 mg/l).
- Monitorizar diariamente la función renal del paciente mediante el aclaramiento de creatinina, ajustar la dosis tanto de amikacina como de meropenem.
- Monitorizar la función auditiva del paciente debido al riesgo de ototoxicidad de la amikacina. En nuestro caso no fue posible monitorizar esta función ya que el paciente se encontraba en coma.



- Formación del personal de enfermería sobre la correcta toma de muestra para la monitorización de los niveles de amikacina y sobre el correcto tiempo de infusión del antibiótico (1h).

SOAP 2. OBJETIVO FARMACÉUTICO

Optimización del tratamiento para la prevención de crisis convulsivas.

Subjetivo

No procede. Paciente en coma.

Objetivo

No procede al ser tratamiento profiláctico para la prevención de convulsiones.

Análisis

Las convulsiones son frecuentes en la meningitis neumocócica y en la meningitis de los pacientes de edad avanzada, habiéndose demostrado que influyen en la mortalidad. Por ello, es posible que la administración preventiva de un tratamiento anticonvulsivante sea útil en algunos casos. El anticonvulsivo más ampliamente utilizado para ello es la fenitoína.

El día +11, tras consulta con el neurólogo y ante sospecha de haber sufrido algún episodio de crisis convulsiva por su estado inconsciente tras la retirada de la sedación, se inició tratamiento profiláctico con fenitoína. La dosis de carga recomendada es de 10-15 mg/kg, continuando 24 horas después con una dosis de mantenimiento de 5-7 mg/kg/día repartido en 3-4 administraciones. En pacientes obesos, el volumen de distribución de fenitoína se encuentra aumentado y se necesita una mayor dosis de carga para alcanzar niveles terapéuticos más rápidamente.

Monitorización de fenitoína

La fenitoína es uno de los fármacos que más frecuentemente se monitorizan por varios motivos: 1) posee estrecho margen terapéutico, 2) por su gran variabilidad interindividual, 3) la cinética de metabolismo es saturable dentro del rango terapéutico, lo que significa que pequeñas variaciones de la dosis pueden producir grandes aumentos de niveles plasmáticos. Además, se une en una elevada proporción (90%) a proteínas plasmáticas (albúmina); aproximadamente, un 10% libre para equilibrarse con los tejidos donde se producen los efectos farmacológicos y la eliminación. Cuando la unión a proteínas plasmáticas se encuentra alterada (hipoalbuminemia y desplazamiento por productos endógenos y/o exógenos), es muy útil la determinación de la concentración libre de fenitoína. En los casos en los que no se pueda determinar la concentración libre de fenitoína, debería corregirse la concentración plasmática experimental, previa a su utilización para el ajuste de dosis, mediante la ecuación de Sheiner-Tozer:



$C \text{ corregida} = C_{\text{exp}}/k(1-\alpha)(A_p/A)+\alpha$

C_{exp} = concentración plasmática de fenitoína experimental

K = factor utilizado únicamente en caso de insuficiencia renal grave (0,48). En pacientes con función renal normal (1)

α = fracción libre del fármaco (0,1)

A_p = concentración de albúmina del paciente

A = concentración de albúmina normal (4,4 g/dl)

La determinación de los niveles se recomienda que se realice una vez alcanzado el estado estacionario (aproximadamente 6 días). En el caso de administración de dosis de carga se debe realizar una valoración inicial tras la misma, antes de la siguiente dosis^{7,8,9}.

En nuestro caso, se calculó la dosis de carga según el peso de dosificación para pacientes obesos:

$PD = PI + 1,33(PR-PI) = 111 \text{ Kg}$

Según el peso de dosificación calculado, la dosis de carga que le correspondía al paciente era de, aproximadamente, 1000 mg, pero se decidió reducir la dosis debido a la hipoalbuminemia y a la alteración de las enzimas hepáticas. Se inició con una dosis de carga de 750 mg el día +11 a las 12:00. El día +12 se determinaron niveles de fenitoína.

La concentración plasmática de fenitoína corregida por albúmina era inferior al intervalo terapéutico; por lo tanto, se administró una nueva dosis de carga de 500 mg a las 14:00 del día +12 y continuó con una pauta de mantenimiento de 125 mg/6h a partir del día +12 a las 20:00. Las C_{min} estimadas con el programa PKS® (Abbott) eran de 11,18 mg/l. Esta concentración se sitúa en el límite inferior del intervalo, pero se considera adecuada como profilaxis de crisis convulsivas.

El día +15 se realizó una nueva determinación de niveles de fenitoína. La concentración plasmática de fenitoína corregida por albúmina se encontraba en el límite inferior del intervalo terapéutico, pero se estimaba que aumentaría en los días siguientes, por lo que se recomendó mantener la misma pauta posológica y realizar nuevo control el día +19. Este día la concentración plasmática de fenitoína corregida por albúmina se situaba ligeramente por debajo del intervalo terapéutico (Tabla 3). Se recomendó una nueva pauta de dosificación de 550 mg/día (150 mg/12h y 125 mg/12h alternando), con la que se estimaba que se alcanzaría una C_{min} de 14 mg/l, situada dentro del intervalo terapéutico.



Tabla 3			Niveles de fenitoína			
Día	hora	dosis	Nº de dosis	Cp	Cp corregida	Albúmina
+11	12:00	750 mg				
+12	07:00			3,2 mg/l	4,9 mg/l	2,7 g/dl
+12	20:00	125 mg/6 h	10			
+15	08:00			6,1 mg/l	9,4 mg/l	2,7 g/dl
+15	08:00	125 mg/6 h	16			
+19	08:00			5,8 mg/l	8,8 mg/l	2,7 g/dl

Plan

- Monitorización de los niveles de fenitoína. Realizar ajuste posológico, teniendo como objetivo el mantenimiento de la concentración dentro del intervalo terapéutico considerado óptimo (10-20 mg/l).
- Formación de enfermería para la administración correcta de fenitoína i.v.
 - La administración vía i.v. de la dosis de choque de fenitoína se debe realizar lentamente (<50 mg/min) para evitar la toxicidad cardiaca asociada al propilenglicol que contiene el inyectable.
 - Se debe administrar diluyendo exclusivamente en suero fisiológico a una concentración final de 1-10 mg/ml.
 - Se aconseja administrar solución salina estéril a través del mismo catéter o aguja antes y después de la infusión, para evitar la irritación venosa local por alcalinidad de la solución¹⁰.
 - No administrar en "Y" por la misma vía en perfusión continua otros fármacos o fluidos simultáneamente, como glucosa 5% o fármacos ácidos, por el riesgo de precipitación. En este caso (ej: perfusión continua de KCl por la misma luz que la fenitoína), se recomienda interrumpir la administración durante el tiempo que dura la infusión de fenitoína¹¹.
- Realizar ECG para controlar la toxicidad cardiaca asociada a la administración de fenitoína i.v.

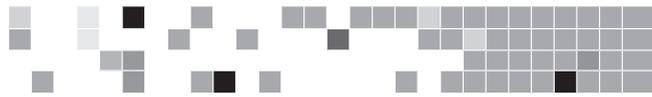
Bibliografía

1. Infecciones del sistema nervioso central. Protocolos clínicos SEIMC.
2. Mensa J, Gatell JM and col. Guía terapéutica antimicrobiana 2007. Masson
3. David M, Gilbert MD Robert C and col. Guía terapéutica antimicrobiana 2007. Guia Sandford.
4. Greenwood BM. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. N Engl J Med. 2007 Dec 13;357(24):2507-9.
5. Koda-Kimble, Young, Kradjan, Guglielmo. Applied Therapeutics. The Clinical use of drugs. Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
6. Wells BG, DiPiro JT, Halminton C. Pharmacotherapy handbook. Ed Mc Graw Hill; 2005.
7. Jiménez Torres NV, Casabó Alós VG, Sancho Chust V. Manual de procedimientos para farmacocinética clínica. Valencia: AFAHPE; 1997.
8. Bauer LA. Applied Clinical Pharmacokinetics. Ed Mc Graw Hill 2001
9. Winter ME. Farmacocinética clínica básica. Ed Diaz de Santos; 1994.
10. Catálogo de especialidades farmacéuticas. Colección Consejo Plus 2009. Consejo General de Colegios oficiales de Farmacéuticos.
11. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. American Society of Health System Pharmacists. 2003.



4 CASO CLÍNICO

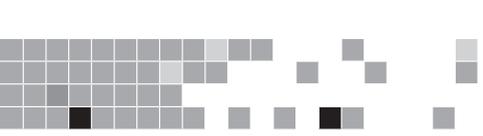
Casos Clínicos
RESIDENTES DE FARMACIA HOSPITALARIA



Neumonía asociada a ventilación mecánica por *Acinetobacter baumannii*. Uso de la tigeciclina

Autores: Virginia Collados Arroyo
Núria Sala Vilajosana
Revisor: M^a Dolores Nájera Pérez

Hospital General Universitario
Morales Meseguer





4

CASO CLÍNICO

Neumonía asociada a ventilación mecánica por *Acinetobacter baumannii*. Uso de la tigeciclina

Introducción

La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVМ) es la infección más frecuente en las Unidades de Cuidados Intensivos y es causante de más del 50% de los antibióticos prescritos en estas Unidades¹, teniendo una elevada mortalidad, que oscila entre el 20-40%² de los pacientes. La vía respiratoria artificial es el principal factor de riesgo para el desarrollo de NAVМ y la incidencia se incrementa con la duración de la ventilación mecánica. El riesgo de adquirir una neumonía en los pacientes intubados se incrementa entre 6 y 21 veces respecto a los no intubados y aumenta entre el 1% y el 3% por cada día de ventilación mecánica³. El diagnóstico suele ser clínico y se establece cuando el paciente presenta en la radiografía de tórax infiltrados nuevos o progresivos además de 2 de los 3 siguientes criterios: presencia de secreciones purulentas, fiebre y/o leucocitosis. Para mejorar la fiabilidad del diagnóstico clínico, en los últimos años se han incluido otros signos y síntomas como: hipoxemia, aumento de las formas inmaduras de leucocitos, persistencia y/o extensión del infiltrado pulmonar y/o rápida evolución hacia la cavitación de un infiltrado previo³.



En aproximadamente el 25% de los pacientes la etiología es polimicrobiana. Aquellas neumonías que aparecen precozmente en los primeros 4-7 días de estancia en el hospital en pacientes sin empleo previo de antibióticos y sin enfermedades de base, predomina, como responsable de las infecciones respiratorias, la flora endógena primaria formada por *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y enterobacterias. Las neumonías más tardías, las que se desarrollan en pacientes ingresados previamente en el hospital que han recibido diferentes antibióticos para tratamiento o profilaxis y que son portadores de enfermedades crónicas, están producidas por flora endógena secundaria, en la que predominan los bacilos gramnegativos, en especial *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, muchas veces meticilina resistente. En general, en las neumonías tardías predominan aquellos patógenos más prevalentes en el hospital y en los servicios de mayor riesgo³.

Motivo de ingreso

Varón de 76 años que ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de nuestro hospital por traslado tras 27 días de estancia en la UCI de un hospital privado por destete prolongado tras neumonía comunitaria grave.

Antecedentes personales

El paciente es trasladado desde la UCI de otro hospital con los diagnósticos que se enumeran a continuación:

- Neumonía adquirida en la comunidad grave
- Shock séptico
- Síndrome de distrés respiratorio agudo
- Insuficiencia renal resuelta
- Sobreinfección respiratoria por ventilación mecánica por *Acinetobacter baumannii* multirresistente
- Polineuropatía del paciente crítico

Los antecedentes personales que se recogen del paciente previo al ingreso en el hospital inicial carecen de interés, salvo que el paciente está colecistectomizado e intervenido de hernia inguinal derecha, presenta historia de esofagitis y hernia de hiato y su situación basal era aceptable salvo por disnea a moderados esfuerzos. No presenta hipertensión arterial, diabetes mellitus ni dislipemia.

Enfermedad actual

El paciente es trasladado a nuestro hospital tras 27 días de estancia en la UCI de un hospital privado próximo, cuyo ingreso fue debido a una insuficiencia



respiratoria y hemoptisis tras un cuadro de evolución tórpida de tos seca de un mes de duración.

El resumen de su estancia en dicha Unidad es el siguiente:

1. Tras las pruebas diagnósticas se determina que el paciente sufre una neumonía grave adquirida en la comunidad, empezando tratamiento empírico antibiótico con imipenem y levofloxacin.
2. Se recibe a los 3 días el informe de microbiología identificando al agente causante como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* sensibles a cefalosporinas, por lo que se modifica el tratamiento antibiótico a ceftazidima.
3. Al no obtener mejoría en el paciente, se vuelve a realizar una broncoscopia aislándose *Acinetobacter baumannii*, iniciándose tratamiento con imipenem, tigeciclina y colistina (tras 7 días de ceftazidima).
4. Tras 27 días de tratamiento se decide el traslado e ingreso directo a la UCI de nuestro hospital, dado el cuadro de neumonía comunitaria grave y shock séptico que precisa de drogas vasoactivas.

La exploración física al ingreso muestra los siguientes datos: Glasgow de 14, piel y mucosas bien hidratadas pero pálidas, se evidencian edemas en zona distal de todas las extremidades, pupilas isocóricas y normoreactivas, pares craneales centrados y simétricos, y moviliza difícilmente las 4 extremidades. Presenta buena ventilación global con algún roncus diseminado y frecuencia respiratoria de 18 inspiraciones por minuto, el abdomen algo distendido y la frecuencia cardíaca es de 56, rítmico sin soplos audibles ni extratonos. La tensión arterial es de 150/60 y la temperatura corporal de 36,2°C.

Como exploraciones complementarias, se le realiza un electrocardiograma en el que se observa que el paciente está en ritmo sinusal con el eje QRS desviado en un ángulo de +30°, P y PR normales y sin alteraciones de la repolarización. La radiografía de tórax muestra imágenes residuales en ambos hemotórax, pero sobre todo en bases, con ligera cardiomegalia. La analítica al ingreso muestra una ligera hiperglucemia (116 mg/dl), importante anemia (hemoglobina: 88 g/l y hematocrito: 0,26 l/l), leucocitosis ($13,1 \cdot 10^9/l$ con 90% de polimorfonucleares) y parámetros renales algo alterados (urea: 65 mg/dl y creatinina: 0,66 mg/dl) y alcalosis respiratoria (gasometría venosa con pH: 7,52, pCO_2 : 42,0, HCO_3 : 34,0 y saturación de O_2 por pulsioximetría: 100,0). El resto de datos analíticos carece de interés.

El paciente ingresa con un tratamiento antibiótico pautado en el primer hospital de colistina 80 mg cada 6h e imipenem 500 mg cada 6h. Posteriormente, y tras la revisión de la historia, se observa que el paciente también estaba siendo tratado con tigeciclina aunque este antibiótico no se pauta hasta el tercer día de ingreso y, además, sin que el paciente reciba la dosis de carga recomendada en ficha técnica.

Problemas farmacoterapéuticos

Problema Médico	Objetivo Farmacéutico
Paciente con neumonía asociada a ventilación mecánica	Optimización del tratamiento antibiótico en paciente con NAVM

Método SOAP

SOAP 1. OBJETIVO FARMACÉUTICO

Optimización del tratamiento antibiótico en paciente con neumonía asociada a ventilación mecánica.

Subjetivo

Piel y mucosas bien hidratadas pero pálidas. Edemas en zona distal de todas las extremidades. Buena ventilación global con algún roncus diseminado.

Objetivo

Ausencia de fiebre al ingreso aunque anteriormente había presentado hipertermia y tensión arterial de 150/60.

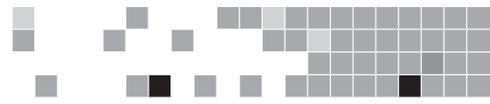
Pruebas de imagen: radiografía de tórax que muestra imágenes residuales en ambos hemotórax, pero sobre todo en bases, con ligera cardiomegalia.

Datos analíticos al ingreso: ligera hiperglucemia (116 mg/dl), importante anemia (hemoglobina: 88 g/l y hematocrito: 0,26l/l), leucocitosis ($13,1 \cdot 10^9/l$ con 90% de polimorfonucleares), parámetros renales algo alterados (urea: 65 mg/dl y creatinina: 0,66 mg/dl) y alcalosis respiratoria (gasometría venosa con pH:7,52, pCO_2 : 42,0, HCO_3 : 34,0 y saturación de O_2 por pulsioximetría: 100.0).

Análisis

La neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM) es una de las infecciones más importantes que se producen en las UCI tanto por su elevada incidencia como por su mortalidad. Uno de los principales factores relacionados con la mortalidad es el retraso a la hora de instaurar el tratamiento antibiótico o la elección incorrecta de este tratamiento empírico, ya que se ha demostrado que la modificación de la terapia antibiótica empírica una vez se ha aislado el microorganismo causante de la infección no mejora significativamente la mala evolución inicial^{4,5}. Por ello, la elección de la correcta terapia antibiótica empírica es crucial para modificar los factores pronósticos de mortalidad.

En los últimos años, se ha investigado mucho sobre la etiología de la NAVM, y los diferentes estudios realizados han permitido identificar los factores de riesgo asociados al paciente. En general, se pueden considerar factores de



riesgo todas aquellas situaciones que favorecen la aspiración de secreciones en la vía aérea, aumentan la cantidad y patogenicidad de los microorganismos inoculados y disminuyen las defensas locales del tracto respiratorio y la inmunidad sistémica (Tabla 1).

Tabla 1. Factores de riesgo asociados a NAVM

Duración de la ventilación mecánica
Enfermedad pulmonar crónica
Gravedad de la enfermedad
Edad
Traumatismo craneal grave o presencia de monitorización de la PIC
Tratamiento de barbitúricos después de trauma craneal
Tratamiento con inhibidores H ₂ o elevación del pH gástrico
Aspiración masiva de contenido gástrico
Reintubación o autoextubación
Cirugía torácica o abdominal alta
Cambios de los circuitos del respirador en intervalos <48h
Cabeza en decúbito supino (<30°) en la primeras 24h de la ventilación
Otoño o invierno
Utilización previa de antibióticos
Utilización de sonda nasogástrica
Broncoscopia
Shock
Intubación urgente después de un trauma
Hemorragia por úlceras de estrés

Además, existen varios factores que determinan qué microorganismos pueden ser causantes de la NAVM y, por tanto, hay que tener en cuenta a la hora de seleccionar el tratamiento adecuado. Entre estos factores destacan:

1. El tiempo de estancia hospitalaria
2. Los días con ventilación mecánica
3. La antibioterapia previa del paciente
4. Otros factores de riesgo asociados: paciente inmunodeprimido, enfermedad pulmonar previa de base, traumatismo craneoencefálico
5. La epidemiología de las distintas UCI y los distintos patrones de sensibilidad de los microorganismos locales

A pesar de que el tratamiento empírico debe ser dinámico e individualizado para



cada hospital, las distintas sociedades científicas han realizado distintos protocolos para elección del tratamiento empírico inicial en relación a la gravedad de la neumonía y a los factores de riesgo del paciente. Así, se pueden clasificar a los pacientes en cuatro grupos de riesgo. En la Tabla 2 se resumen las características de cada grupo y el tratamiento antibiótico recomendado en cada caso.

Nuestro paciente se situaría dentro del Grupo 4, ya que su estancia es de 27 días y, por tanto, los patógenos más frecuentes serían bacilos gram negativos no fermentadores, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y SARM. Se aisló *A. baumannii* multirresistente en la broncoscopia realizada en el primer hospital y el tratamiento antibiótico que tenía el paciente previo al ingreso en nuestra UCI podría haber sido correcto por la elección del imipenem. Sin embargo, en un proyecto que estudiaba la actividad microbiana de diferentes cepas de 25 hospitales españoles, se detectó que el 41% de la cepas de *A. baumannii* eran resistentes a imipenem. Además, tras el informe del Servicio de Microbiología se debería haber suspendido este antibiótico al aislarse *A. baumannii* multi-resistente.

A. baumannii es un bacilo gramnegativo no fermentador que es capaz de crecer a 44°C, lo que le diferencia del resto de las especies de acinetobacter. En los últimos 20 años, se ha convertido en un importante patógeno nosocomial de difícil control dada su gran resistencia medioambiental, virulencia y gran facilidad para elaborar resistencias a los antibióticos. La sensibilidad de *A. baumannii* a los antibióticos es diferente según la zona geográfica y esta variabilidad se puede explicar por la existencia de distintos clones en un mismo centro.

Grupo	Factores de riesgo	Tratamiento	Patógenos
Grupo 1	<5-7 días de estancia No uso previo de antibióticos No enfermedades crónicas	amoxicilina-clavulánico cefotaxima o ceftriaxona levofloxacino	<i>S. aureus</i> sensible a meticilina <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> Enterobacterias
Grupo 2	<5-7 días de estancia antibióticos en <15 días y/o enfermedades crónicas	piperacilina/tazobactam ceftaxidima cefepima amikacina tobramicina ciprofloxacino	Bacilos gramnegativos Enterobacterias <i>Streptococcus spp.</i> <i>P. aeruginosa</i> (menos frecuente)



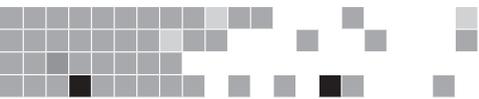
Grupo	Factores de riesgo	Tratamiento	Patógenos
Grupo 3	>5-7días de estancia No uso previo de antibióticos No enfermedades crónicas	cefepima piperacilina/ tazobactam amikacina tobramicina ciprofloxacino	Bacilos gramnegativos Enterobacterias <i>S. aureus</i> sensible a meticilina <i>Streptococcus sp.</i> <i>P. aeruginosa</i> (menos frecuente)
Grupo 4	>5-7días de estancia antibióticos en <15 días y/o enfermedades crónicas	imipenem/ meropenem piperacilina/ tazobactam ceftazidima cefepima glicopéptidos en UCI si endémico <i>S. aureus</i> meticilin resistente (SARM) amikacina, tobramicina, ciprofloxacino	Bacilos gramnegativos no fermentadores <i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i> SARM Patógenos endémicos UCI

A. baumannii es una de las etiologías más frecuentes de las neumonías nosocomiales, principalmente de las de aparición tardía y asociadas a ventilación mecánica. Los factores de riesgo para el desarrollo de la NAVM por *A. baumannii* son el traumatismo craneal, la neurocirugía, el síndrome de distrés respiratorio, la aspiración y el tratamiento previo con antibióticos.

La mortalidad cruda de los pacientes con neumonía por *A. baumannii* asociada a ventilación mecánica es elevada y se sitúa entre el 40-70%, pero la atribución de ésta a la neumonía es controvertida, ya que los diferentes estudios realizados muestran datos dispares.

Las posibilidades terapéuticas de la NAVM por *A. baumannii* son limitadas. Los carbapenems se consideran el tratamiento de elección porque son los de mayor actividad *in vitro* y los de mayor experiencia clínica. Por su amplio espectro, también se recomiendan como el tratamiento empírico de elección en los pacientes con neumonía grave, prefiriéndose el imipenem por su mayor actividad *in vitro* sobre *A. baumannii*. Sin embargo, hay que tener especial cuidado con el patrón de resistencias de cada hospital.

El sulbactam se indica como alternativa a los carbapenem en las infecciones graves por esta bacteria, ya que permitiría reducir la presión sobre la flora del paciente dado su específico perfil de actividad antibacteriana y el consumo global de carbapenem, lo que supondría reducir el principal factor de riesgo para la aparición de cepas resistentes a imipenem.



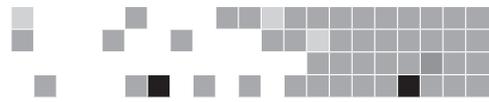
El tratamiento en las cepas multirresistentes tiene escasas posibilidades. Entre estas opciones, destaca la colistina que es uno de los antibióticos con mayor actividad *in vitro*. Uno de los principales inconvenientes de este fármaco es la nefrotoxicidad, que aunque es reversible, puede ser un problema en pacientes especialmente graves.

Nuestro paciente tiene pautada una dosis de colistina de 80 mg cada 6 h. La dosis máxima recomendada es de 480 mg/día. Dado que el paciente desarrolló una insuficiencia renal durante su ingreso, la vigilancia de la función renal debe ser muy estrecha y reducir la dosis según el aclaramiento renal al menor signo de nefrotoxicidad.

Las tetraciclinas, principalmente la doxiciclina, asociadas a amikacina podrían ser una opción en el tratamiento en el caso de las neumonías por *A. baumannii* sensible a tetraciclinas y resistente a betalactámicos y sulbactam, aunque este tipo de patógeno suele ser infrecuente.

La rifampicina mantiene una gran actividad *in vivo* e *in vitro* en cepas resistentes a carbapenem; sin embargo, su uso en monoterapia no suele ser recomendado, ya que induce la aparición de cepas resistentes a ellas.

Recientemente ha aparecido la tigeciclina, que se perfila como una potencial opción terapéutica en la actualidad. Se trata de una tetraciclina semisintética derivada de la minociclina, perteneciente al nuevo grupo de las gliciliclinas. Posee 2 mecanismos para evitar las resistencias de las tetraciclinas: tiene una alta protección ribosomal y evita bombas de expulsión de fármacos, aunque no evita la acción de ciertas bombas de flujo multifármacos. El mecanismo de acción es igual al de las tetraciclinas pero tiene una afinidad 5 veces mayor por la subunidad 30S ribosomal. Se comporta principalmente como bacteriostático, como la mayoría de las tetraciclinas, tiempo-dependiente y tiene un efecto post-antibiótico de 3 horas aproximadamente. Es activa frente a bacterias grampositivas, gramnegativas, patógenos anaerobios y atípicos, aunque su actividad es reducida frente a *P. aeruginosa*, familia Protæe y micobacterias de crecimiento lento. Por ello, en pacientes con sepsis graves no se recomienda su uso en monoterapia por el riesgo de sobreinfección por *P. aeruginosa*. El tratamiento se debe iniciar con una dosis de carga de 100 mg y luego continuar con una pauta de 50 mg cada 12 h. No precisa ajuste en situaciones de insuficiencia renal. Sin embargo, en caso de insuficiencia hepática grave, la dosis debe reducirse a 25 mg cada 12 h. Suele ser bien tolerada y sus efectos adversos más frecuentes suelen ser reacciones de hipersensibilidad y náuseas y vómitos que pueden aparecer hasta en el 30% de los pacientes, por lo que se recomienda administrarlo tras las comidas⁶. La tigeciclina está indicada actualmente para infecciones complicadas de piel y tejidos blandos e infecciones complicadas intraabdominales, por lo que su uso



en neumonía no está aprobado y debería tramitarse mediante el “acceso de medicamentos en situaciones especiales”. El uso de la tigeciclina en infecciones graves con bacteriemias, neumonías, infecciones de piel y tejido blando e infección intraabdominal está siendo evaluado mediante diferentes estudios^{7,8,9,10}. La tigeciclina se perfila como una alternativa al tratamiento con colistina dado su mejor perfil de seguridad y mayor penetración que ésta en tejido pulmonar, pero la aparición de un artículo de *Peleg et al.* en el que se describen 2 casos de *A. baumannii* no sensible a tigeciclina, ha hecho que el laboratorio esté estudiando actualmente la aparición de posibles resistencias.

A las 48 h de ingreso en nuestro hospital, el paciente tuvo un nuevo pico febril, por lo que se retiró una vía femoral que llevaba 13 días y se canalizó una yugular izquierda. Se modificó el tratamiento con piperacilina/ tazobactan y tobramicina ante la sospecha de sobreinfección por *P. aeruginosa* y se suspendió imipenem y colistina (imipenem, como hemos señalado anteriormente, debería haber sido suspendido tras el primer informe de microbiología). Se envió a cultivar la vía femoral, aislando *E. Coli* y *A. baumannii*, y se extrajo un nuevo broncoaspirado, aislando *P. aeruginosa* y otra cepa de *Acinetobacter* sólo sensible a amikacina, por lo que se cambió la tobramicina por ésta. Referente a la monitorización de amikacina, no se realiza en nuestro hospital, puesto que las muestras deben ser remitidas al hospital de referencia y no están disponibles los resultados tras varios días de la extracción. A los 10 días de ingreso, apareció un nuevo pico febril secundario a sepsis por *S. epidermidis*, que fue tratada con teicoplanina, al tener mejor penetración pulmonar que la vancomicina. Con este tratamiento antibiótico se consiguió controlar la infección, pero hubo un empeoramiento de la lesión pulmonar severa con nuevo brote de distrés respiratorio agudo, por lo que precisó sedación e incluso relajación para su adaptación al respirador. A pesar de su estabilidad hemodinámica y la ausencia de nuevos cuadros infecciosos, presentaba mala evolución pulmonar manteniendo imágenes pulmonares abigarradas, lo que impidió su desconexión del respirador a pesar de balances negativos, control de la tensión arterial y de parámetros nutricionales adecuados. En la Tabla 3 se describe una relación de los diferentes problemas relacionados con medicamentos (PRM) que se han detectado en este caso. En la Tabla 4 se detalla los diferentes tratamientos antibióticos que el paciente ha recibido en la UCI de nuestro hospital.

Tabla 3

PRM detectados

No suspensión de imipenem
No administración de la dosis de carga de tigeciclina
Falta de tramitación correcta como “fuera de indicación” de tigeciclina
Falta de monitorización de niveles de amikacina

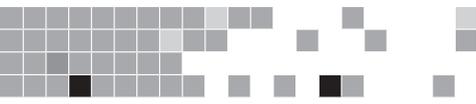


Tabla 4.			Historia del tratamiento antibiótico en UCI						
días UCI	imipenem	colistina	tigeciclina	piperacilina tazobactam	tobramicina	amikacina	teicoplanina	cefepime	ciprofloxacina
1	500 mg 6h	1 MUI 8h							
2	500 mg 6h	1 MUI 8h	50 mg 12h						
3	500 mg 6h	1 MUI 8h	50 mg 12h						
4	500 mg 6h	1 MUI 8h	50 mg 12h						
5			50 mg 12h	4g 6h	300 mg 24h				
6			50 mg 12h	4g 6h		1,5g 24h			
7			50 mg 12h	4g 6h		1,5g 24h			
8			50 mg 12h	4g 6h		1,5g 24h			
9			50 mg 12h	4g 6h		1,5g 24h			
10			50 mg 12h	4g 6h		1,5g 24h	400 mg 12h		
11			50 mg 12h			1,5g 24h	400 mg 12h		
12			50 mg 12h			1,5g 24h	400 mg 12h		
13			50 mg 12h			1,5g 24h	200 mg 12h		
14			50 mg 12h			1,5g 24h	200 mg 12h		
15			50 mg 12h			1,5g 24h	200 mg 12h		
16			50 mg 12h			1,5g 24h	200 mg 12h		
17			50 mg 12h			1,5g 24h	200 mg 12h		
18			50 mg 12h			1,5g 24h	200 mg 12h		
19						1,5g 24h	200 mg 12h		
20						1,5g 24h	200 mg 12h		
21							200 mg 12h		
22							200 mg 12h		
23							200 mg 12h		
24							200 mg 12h		
25							200 mg 12h		
26							200 mg 12h		
27							200 mg 12h		
28							200 mg 12h		
29							200 mg 12h		
30							200 mg 12h		
31								2g 12h	400 mg 8h
32								2g 12h	400 mg 8h
33								2g 12h	400 mg 8h
34								2g 12h	400 mg 8h
35								2g 12h	400 mg 8h
36								2g 12h	400 mg 8h



Plan

- Optimización de la terapia antibiótica en función de los resultados de los cultivos microbiológicos
- Monitorización de la función renal y hepática
- Seguimiento de los valores analíticos de leucocitos, plaquetas y lactato y de la presencia o ausencia de fiebre, para valorar la evolución de la enfermedad.

Finalmente, el paciente sufrió un fracaso oligoanúrico sin respuesta a volumen y falleció tras 57 días de estancia hospitalaria.

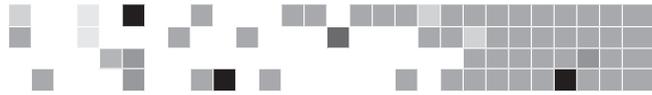
Bibliografía

1. Richards MJ, Edwards JR, Culver DM, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical ICUs in the United States: National Nosocomial Infections surveillance System. *Crit Care Med.* 1999;27:887-92.
2. Vidaur L, et al. Enfoque clínico del paciente con neumonía asociada a ventilación mecánica *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23(Supl. 3):18-23
3. Protocolos clínicos. Infecciones del tracto respiratorio inferior. Neumonía en el paciente ventilado. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Disponible en: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos/>
4. Álvarez Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU- Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med.* 1996;22:387-94
5. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1997;111:676-85.
6. Livermore DM. Tigecycline: what is it, and where should it be used? *JAC.* 2005;56:611-14.
7. Breedt J, Teras J, Gardovskis J, Maritz FJ, Vaasna T, Ross DP, et al. Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure infections: results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Nov;49(11):4658-66.
8. Sacchidanand S, Penn RL, Embil JM, Campos ME, Curcio D, Ellis-Grosse E, et al. Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: Results from a phase 3, randomized, double-blind trial. *Int J Infect Dis.* 2005 Sep;9(5):251-61.
9. Oliva ME, Rekha A, Yellin A, Pasternak J, Campos M, Rose GM, et al. A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections. *BMC Infect Dis.* 2005 Oct 19;5:88.
10. Dunn Ch. Tigecycline: an evidence-based review of its antibacterial activity and effectiveness in complicated skin and soft tissue and intraabdominal infections. *Core Evid.* 2006;1(3):181-94.
11. Jordà Marcos R, Torres Martí A., Ariza Cardenal FJ., Álvarez Lerma F., Barcenilla Gaité F. Recomendaciones para el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria grave. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22(8):471-85.



5 CASO CLÍNICO

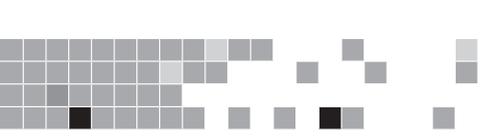
Casos Clínicos
RESIDENTES DE FARMACIA HOSPITALARIA



Paciente con sospecha de Síndrome de Miller-Fisher

Autores: María José Morales Lara
Carles Iniesta Navalón
Revisor: M^a Carmen Mira Sirvent

Hospital Universitario Santa María
del Rosell de Cartagena (Murcia)





5

CASO CLÍNICO

Paciente con sospecha de Síndrome de Miller-Fisher

Introducción

El Síndrome de Miller-Fisher (SMF) es la variante clínica más frecuente del síndrome de Guillain-Barré (SGB)¹. Su patogenia se atribuye a una alteración autoinmune contra los antígenos de los nervios periféricos² y la instauración del cuadro es habitualmente aguda, en horas o en días, con la tríada clínica clásica de oftalmoplejía parcial o completa, ataxia sensitiva y arreflexia³. En el 72% de los casos de SMF existe un precedente infeccioso respiratorio y, en segundo lugar, gastroentérico, que se ha relacionado, entre otros, con *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus influenzae*⁴, *Citomegalovirus*, virus de Epstein-Barr, varicela zóster, *Staphylococcus aureus*, virus de la inmunodeficiencia humana, *Coxiella burnetii*, *Streptococcus pyogenes* y *Mycoplasma pneumoniae*⁵.

El 90% de los pacientes con SMF presenta anticuerpos antigangliósido GQ1b², que no suelen aparecer en el SGB⁶. Los gangliósidos GQ1b constituyen un componente lipídico abundante en los nervios oculomotores, lo que explica la oftalmoplejía²; la ataxia se explicaría por la afectación de las fibras sensitivas gruesas en el ganglio raquídeo posterior⁷.

El tratamiento con inmunoglobulinas y plasmaféresis parece acelerar la recuperación⁸. Los primeros signos de mejoría clínica suelen evidenciarse a las 2-5 semanas del inicio de los síntomas aunque, habitualmente la fase de recuperación se prolonga durante 4-6 meses y el pronóstico es relativamente benigno^{1,5}.



Por otra parte, el botulismo es una enfermedad infecciosa causada por las neurotoxinas producidas por la bacteria *Clostridium botulinum*. Existen 7 tipos de toxina botulínica, pero sólo los tipos A, B, E y excepcionalmente el F afectan al sistema nervioso humano⁹. Las formas clínicas de botulismo más conocidas son el clásico botulismo alimentario, el botulismo de heridas y el conocido como botulismo del lactante^{10,11}.

El periodo de incubación del botulismo alimentario es variable, desde pocas horas hasta siete días después de la absorción de la toxina. Puede evolucionar desde formas leves hasta un cuadro grave que cursa con parálisis flácida descendente y simétrica que ocasiona insuficiencia respiratoria, pudiendo provocar la muerte en 24 horas¹². El tratamiento implica una adecuada terapia de soporte y administración temprana de la antitoxina trivalente.

A continuación se describe el caso clínico de una paciente en cuyo diagnóstico diferencial se consideraron ambas patologías y, ante la ausencia de pruebas diagnósticas definitivas, hubo de recibir tratamiento para ambas.

Motivo de ingreso

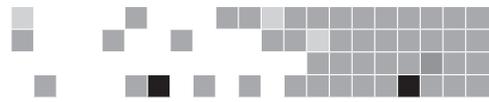
Paciente de 35 años de edad que ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) procedente de Urgencias por cuadro de ataxia, paresia de mirada ocular a la izquierda, parálisis de paladar, disfagia a líquidos y alteración de la marcha compatible con Síndrome de Miller-Fisher.

Antecedentes personales

No alergias medicamentosas. No hipertensión, no diabetes mellitus, no dislipemia. Intervenido a los 3 meses de edad por comunicación interventricular con episodio de hipoxia cerebral que provoca ligero retraso mental. Intervenido a los 5 años por cierre de parche de Dagon. Ingreso en Cardiología en 2005 por presíncope vagal. Vida activa e independiente.

Enfermedad actual

La paciente acude a Centro de Atención Primaria por cuadro de infección de vías respiratorias altas, iniciando tratamiento domiciliario con preparado antigripal con paracetamol, ácido ascórbico, codeína, mepiramia y ácido niflúmico, así como cefditoreno y esomeprazol. Ante la persistencia del cuadro, acude a Urgencias del hospital donde se le diagnostica de síndrome gripal y es dada de alta a domicilio. Dos días más tarde acude de nuevo a Urgencias por clínica neurológica. La paciente presenta ataxia, paresia de mirada ocular a la izquierda, ptosis palpebral, disfagia a líquidos con parálisis de paladar,



alteración de la marcha con inestabilidad, movimientos incontrolados y fuerza conservada en 4 extremidades. Se realiza TAC, en el que se observa calcificación de ganglios de la base y punción lumbar que resulta normal. Presenta una temperatura de 36,5°C y una TA de 103/55. Ante dicho cuadro, la paciente es ingresada en la UCI.

Día (+1): Empeoramiento neurológico progresivo con dificultad para la deglución, debilidad facial con palidez mucocutánea, tendencia al sueño e hiporreflexia. La placa de tórax es normal. Inicio de tratamiento con inmunoglobulinas ante la sospecha de SMF.

Día (+2): Responde a órdenes sencillas. Presenta abolición de movimientos oculares espontáneos y reflejos corneales con afectación bilateral de pares craneales. Empeoramiento respiratorio, retención de secreciones y dificultad para toser. Hemodinámicamente estable. Es sometida a intubación orotraqueal y VMI. La paciente permanece sedada.

Se realiza RMN donde se observan múltiples lesiones lacunares en sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales, que podrían estar relacionadas con hipoxia neonatal o placas desmielinizantes. Se realiza EMG que es normal y se cursa serología de LUES, VIH, Borrelia, Brucella, Listeria y cultivos microbiológicos así como anticuerpos antigangliósidos.

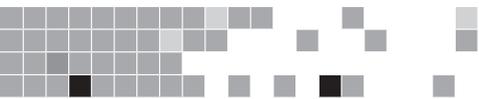
Día (+3): Buenas constantes hemodinámicas. Reflejos oculoencefálicos no presentes. Presenta hipocalcemia, trombopenia con alargamiento del TP y descenso del hematocrito (30%). La función renal permanece conservada. Se realiza punción lumbar y EMG que resultan negativos.

Día (+4): Similar Estado General. Punción Lumbar negativa. Ajuste de dosis de inmunoglobulinas. EMG: Normal. No despierta. No responde a dolor.

Día (+5): Paciente consciente. Responde a órdenes sencillas con apertura ocular débil y movilización de ambos pies. Parálisis del resto de miembros. Inicia tratamiento con aciclovir, ya que no se descarta diagnóstico de encefalitis.

Día (+6): Similar estado. Extrasístoles frecuentes. Diuresis abundante con mínima hipokaliemia. Cultivos y serología negativos.

Día (+8): Febrícula. Hiponatremia severa asociada a poliuria. Pupilas medias poco reactivas. Sospecha de botulismo y miastenia gravis. Restricción hídrica. Se realizan ECG, EMG y LCR, todos negativos. Se cursa coprocultivo y se inicia tratamiento con metronidazol ante la sospecha de botulismo y se cursan anticuerpos antimiaastenia gravis. Se tramita la utilización de antitoxina botulínica.



Día (+10): Ligería mejoría neurológica: Pupilas reactivas. Responde a preguntas con extremidades. Afebril pero con leucocitosis (15.000). Hiponatremia en resolución.

Día (+11): Movimientos de parpadeo izquierdo y movimientos finos en mano derecha. Afebril. EMG normal. Punción Lumbar: aumento de proteínas en LCR (Prots: 212; Glu: 75). Se realiza traqueostomía.

Día (+12): Similar estado. Inicia Plasmaféresis (5 sesiones).

Día (+13): Mejoría neurológica importante: pupilas medias reactivas, extensión de primer dedo de pie derecho. Oftalmoplejía.

Día (+14): Continúa con mejoría neurológica. Apertura de párpados, elevación de hombros, gira ligeramente la cabeza, mueve manos. Úlceras corneales bilaterales. Coprocultivo negativo.

Día (+15): Inicio de destete.

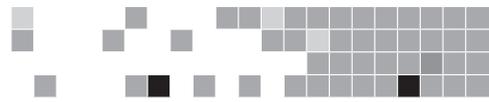
Día (+20): Pupilas reactivas. Respira en algunos momentos sin respirador. Continúa con úlceras corneales bilaterales. Inicia nutrición enteral.

Día (+22): Desoclusión de 1 hora cada 3 horas. EMG compatible con polineuropatía del paciente crítico o polineuropatía aguda desmielinizante.

Día (+35): La paciente es dada de alta en Neurología para rehabilitación de polineuropatía.

Se confirma diagnóstico de SMF: Anticuerpos antigangliósidos positivos en ratón. Evoluciona favorablemente.

Tabla 1		Perfil farmacoterapéutico durante el ingreso en UCI. Se recogen los 35 primeros días de ingreso, que se prolongó hasta un total de 58 días.			
Tratamiento	Dosis	Fecha inicio	Fecha fin	Duración (días)	
ranitidina	50 mg/8 h i.v.	+1	+28	29	
metamizol	2000 mg/8 h i.v.	+1	+20	21	
inmunoglobulinas	0,45 mg/kg/24h reajuste de dosis	+1	+7	8	
plasmaféresis con albúmina	5 litros/5 sesiones	+12	+16	5	



Tratamiento	Dosis	Fecha inicio	Fecha fin	Duración (días)
levofloxacin	500 mg i.v./24 h i.v.	+1	+17	18
enoxaparina	20 mg/24 s.c.	+1	+58	59
CIK	40 meq/24 h	+2	+8	7
lactulosa	10g/12 h	+5	+9	5
aciclovir	1500 mg/24 h	+5	+14	10
Oculos epitelizante®	1 aplic/8 h	+6	+11	5
metronidazol	1500 mg/24 h i.v.	+8	+17	10
coruro sódico	2 amp/24 h i.v.	+9	+11	3
gluconato cálcico	18,4 meq/24 h	+12	+22	11
tobramicina unguento	1 aplica/8 h	+23	+58	36
ranitidina	300 mg/24 h v.o.	+29	+50	22

Problemas farmacoterapéuticos

Problema médico	Objetivo Farmacéutico
Diagnóstico diferencial de SMF	Optimización del tratamiento en el SMF
Diagnóstico diferencial de Botulismo	Optimización del tratamiento en el Botulismo

Método SOAP

SOAP 1.

Optimización del tratamiento en el Síndrome de Miller-Fisher

Subjetivo

No procede. Paciente intubada y en sedación.

Objetivo

Triada de oftalmoplejía, ataxia y arreflexia. Anticuerpos antigangliósidos positivos.

Análisis

La plasmaféresis y tratamiento con inmunoglobulina intravenosa han demostrado ser eficaces en pacientes con Miller-Fisher. La administración precoz de estos tratamientos mejora tanto el pronóstico como la evolución de estos pacientes. Ambos tratamientos son igualmente eficaces, y la administración conjunta de ambos no parece mejorar los resultados¹³.

No hay evidencia de la efectividad de esta terapia cuando se inicia después de las dos primeras semanas. El tratamiento con inmunoglobulinas se efectúa



con la administración de 0,45 g/kg de peso/día, durante 5 días. Es más fácil de realizar que la plasmaféresis y en ocasiones se ha observado más beneficio que con esta última¹⁴. La mejoría suele iniciarse dentro de los 10 primeros días del tratamiento. En el 10% de los casos hay recaídas (tras una evidente mejoría) y se aconseja repetir la misma pauta de tratamiento¹⁵. Según ficha técnica, debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad de perfusión inicial de 0,6-1,2 ml/kg/hora durante los primeros 30 minutos. Si el paciente la tolera bien, se pueden realizar incrementos graduales hasta un máximo de 2,4 ml/kg/hora. Es especialmente importante controlar la velocidad de administración, ya que la aparición de algunas de las reacciones adversas graves está asociada a una velocidad de perfusión elevada¹⁶.

En nuestro caso, se decidió iniciar tratamiento con inmunoglobulina i.v. el día +1 de ingreso en UCI, habiendo de realizar un reajuste de dosis el día +3 debido a un error en el cálculo de dosis. La paciente recibió un total de 8 dosis de inmunoglobulinas i.v. Cabe destacar que durante el tratamiento con inmunoglobulinas se detectó una elevación de proteínas en LCR (previamente negativo). Esta elevación puede estar relacionada con la clínica inespecífica de la paciente, aunque se han descrito eventos aislados de meningitis aséptica producida por tratamiento con inmunoglobulina.

Debido a la mala evolución de la paciente, se decidió realizar plasmaféresis terapéutica con albúmina, obteniéndose mejores resultados que con el tratamiento con inmunoglobulina. Se realizaron un total de 5 sesiones de plasmaféresis.

Plan

- Cálculo de dosis de inmunoglobulinas según peso para la indicación de SGB.
- Monitorización de los efectos adversos que pudieran producir tanto la administración de las inmunoglobulinas como la albúmina.
- Formación al personal de enfermería acerca de la administración de inmunoglobulinas y plasmaféresis con albúmina. En el caso de la inmunoglobulina hacer especial hincapié en la importancia de controlar la velocidad de administración para evitar la aparición de reacciones adversas graves.

SOAP 2. Optimización del tratamiento del Botulismo

Subjetivo

No procede. Paciente intubada y en sedación.

Objetivo

Dificultad para deglutir y hablar, debilidad con parálisis. Dificultad respiratoria. Coprocultivo para determinación de la toxina botulínica. El resultado fue negativo.



Análisis

El tratamiento del botulismo alimentario implica una adecuada terapia de soporte ventilatorio, la administración temprana de la antitoxina botulínica trivalente (A, B y E) que actúa uniéndose a la toxina presente en el torrente circulatorio y la eliminación del microorganismo del aparato digestivo mediante el uso de penicilina o metronidazol¹⁷.

Ante la sospecha de botulismo alimentario, la administración de antitoxina botulínica trivalente debe comenzar lo antes posible, sin esperar al resultado de las pruebas microbiológicas/serológicas; sin embargo, se han observado efectos beneficiosos incluso cuando se administró 6 días después de la exposición¹⁸. La tramitación de la antitoxina botulínica se realiza a través del Servicio de Medicamentos Extranjeros de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. En España, existen pocas unidades ante la baja frecuencia de botulismo en nuestra población, distribuidas en diversos hospitales de referencia según la región. En nuestro caso, y dada la sospecha de botulismo dentro del diagnóstico diferencial de la paciente y la negatividad de las pruebas diagnósticas realizadas hasta la fecha (día +7), se decide solicitar tratamiento con antitoxina botulínica. Se solicitan las dos unidades disponibles al hospital de referencia.

Tal y como aparece en la ficha técnica del producto, se procede a la administración de la antitoxina botulínica comenzando con el test de sensibilización cutánea. Este test se realiza para observar la aparición de reacciones de hipersensibilidad retardada tras la administración del tratamiento.

Posteriormente, y dada la negatividad del test de sensibilización, se procedió a la administración de 500 ml (2 viales) en infusión lenta. En ficha técnica también aparece la posibilidad de administrar otros 250 ml a las 4-6 horas dependiendo del grado de enfermedad. En nuestra paciente, se consideró que no era necesario.

No existe suficiente evidencia acerca de la utilidad del uso de antimicrobianos como descontaminantes intestinales en pacientes con botulismo¹⁹. Aun así se decidió iniciar tratamiento con metronidazol a dosis de 1.500 mg/24 horas (día +7 al +16).

Plan

- Monitorización de la posible aparición de reacciones adversas asociadas a la administración de antitoxina botulínica. Realización de prueba de sensibilización cutánea para evitar la aparición de reacciones de hipersensibilidad retardada. En caso de alergia a proteínas equinas administrar conjuntamente

corticoides y antihistamínicos para prevenir la aparición de reacciones anafilácticas.

- Formación del personal de enfermería sobre la correcta administración de antitoxina botulínica, ya que se recomienda la administración en infusión lenta del preparado, sobre todo los primeros 250 ml.
- Valorar la utilización de antimicrobianos como descontaminante intestinal y fuente productora de toxinas.

Bibliografía

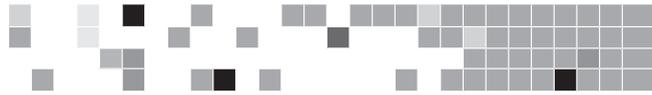
1. Bosch EP, Smith BE. Disorders of Peripheral Nerves. En: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, eds. *Neurology in Clinical Practice*. 3rd edn. Boston: Butterworth-Heinemann; 2000. pp. 2045-126.
2. Chiba A, Kusunoki S, Obata H, Machinami R, Kanazawa I. Ganglioside composition of the human cranial nerves, with special reference to pathophysiology of Miller Fisher syndrome. *Brain Res*. 1997;745:32-6.
3. Rodríguez U, Delgado L, Franco M, Sanchez A, Martínez Q, Palomino G. Síndrome de Miller-Fisher: hallazgos clínicos, infecciones asociadas y evolución en 8 pacientes. *Med Clin (Barc)* 2004;122(6):223-6.
4. Koga M, Yuki N, Tai T, Hirata K. Miller fisher syndrome and Haemophilus influenzae infection. *Neurology* 2001;57:686-91.
5. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Yuki N, Hattori T. Clinical features and prognosis of Miller-Fisher syndrome. *Neurology* 2001;56:1104-6.
6. Kornberg AJ, Pestronk A, Blume GM, Lopate G, Yue J, Hahn A. Selective staining of the cerebellar molecular layer by serum IgG in Miller Fisher and related syndromes. *Neurology* 1996;47:1317-20.
7. Kusunoki S, Chiba A, Kanazawa I. Anti-CQ1b IgG antibody is associated with ataxia as well as ophthalmoplegia. *Muscle Nerve*. 1999 Aug;22(8):1071-4.
8. Yeh JH, Chen WH, Chen JR, Chiu HC. Miller Fisher syndrome with central involvement: successful treatment with plasmapheresis. *Ther Apher*. 1999 Feb;3(1):69-71.
9. Sobel J. Botulism. *Clin Infect Dis*. 2005 Oct 15;41(8):1167-73.
10. Arnon SS, Schechter R, Maslanka SE, Jewell NP, Hatheway CL. Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism. *N Engl J Med*. 2006 Feb 2;354(5):462-71.
11. Cárdenas Aranzana MJ, Isla Tejera B, Gil Navarro MV, López Laso E. Botulismo infantil tratado con inmunoglobulina botulínica humana. *Farm Hosp*. 2007;31(6):379-87.
12. Tejada García M, Guindel Jiménez C. Tratamiento con antitoxina botulínica en dos casos de botulismo alimentario. *Farm Hosp*. 2010;34:47-8.
13. Plasma Exchange/Sandoglobulina Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatment in Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 1997 Jan 25;349(9047):225-30.
14. Martínez Yélamos A, Huerta Villanueva M, Olivé Plana M, Montero Homs J, Serra Catafau J, Martínez-Matos JA. Tratamiento del síndrome Guillain-Barré: ¿inmunoglobulinas o plasmaféresis? *Neurología*. 1998;13:166-9.
15. Codina Puiggrós A, Cervera Radigales C. Síndrome de Guillain-Barré. *Med Clin*. 2002;118:142-5.
16. Ficha técnica de Flebogamma. Disponible em: www.agemed.es.
17. Murria P, Rosenthal Ky Pfaller M. *Microbiología médica*. Editorial Elsevier Mosby 5ª Edición. 2007.
18. Kongsangdao S, Samintarapanya K, Ruseechean S, Wongsang A, Pothirat C, Permpikul C, et al. An outbreak of botulism in Thailand: Clinical manifestations and management of severe respiratory failure. *Clin Infect Dis*. 2006 Nov 15;43(10):1247-56.
19. Kasper et al. Harrison. *Principios de Medicina interna*. 16ª edición. 2007.





6 CASO CLÍNICO

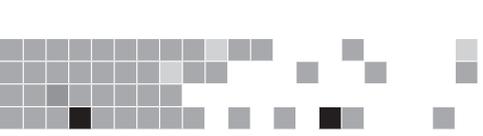
Casos Clínicos
RESIDENTES DE FARMACIA HOSPITALARIA



Paciente VIH multirresistente. Terapia de rescate

Autores: Sandra Saliente Callén
M^a Pilar López López
Revisor: María García Coronel

Hospital Universitario
Santa María del Rosell
de Cartagena (Murcia)





6

CASO CLÍNICO

Paciente VIH multirresistente. Terapia de rescate

Introducción

El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha modificado drásticamente la historia natural de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), que ha dejado de ser en muchos casos una enfermedad mortal para convertirse en una enfermedad crónica¹.

Para llegar a esta situación han sido necesarios más de 20 años, en los que se han comercializado alrededor de 20 medicamentos con actividad frente al VIH. La estrategia de tratamiento actual se basa en la actuación combinada sobre distintas dianas virales de varios de estos fármacos para así suprimir al máximo la replicación viral. Debido al desconocimiento inicial tanto de la enfermedad como del tratamiento más adecuado que debía llevarse a cabo, hoy tenemos pacientes que han sido tratados durante muchos años con numerosos fármacos y combinados no siempre de una manera adecuada, por lo que han ido desarrollando resistencias y han acumulado ya varios fracasos terapéuticos².



A continuación se describe el caso de una paciente que fue diagnosticada a principios de los años noventa y que, por tanto, responde a las características de este tipo de pacientes infectados por VIH. A lo largo de la evolución de la infección, la selección de antirretrovirales ha resultado difícil tanto en la época precoz de la enfermedad debido a la poca disponibilidad de fármacos y al desconocimiento del diseño de una terapia óptima, como más adelante por la aparición de intolerancias a la medicación y resistencias en el virus.

Se desarrollan al final mediante el método SOAP varios de los problemas farmacéuticos más relevantes que han afectado a la evolución de la paciente y se propone un plan para cada uno de ellos, mediante el cual, en el momento actual, el farmacéutico podría intervenir para optimizar la farmacoterapia de la paciente.

Antecedentes personales

Paciente mujer de 49 años de edad, fumadora, no adicta a drogas vía parenteral, sin hepatitis víricas, sin alergias a medicamentos conocidas.

Diagnosticada de VIH hace 16 años (1994) tras un episodio de candidiasis oral y esofágica y esofagitis herpética. El contagio se produce vía sexual a través de su pareja que era portador de anticuerpos.

Durante la evolución de la enfermedad la paciente sufre varios episodios de neumonía adquirida en la comunidad y bronquitis, herpes zóster en hemiabdomen izquierdo, y candidiasis oral.

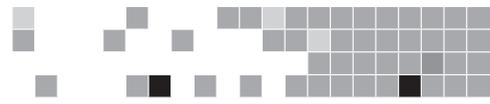
Descripción del caso

Inicio del tratamiento antirretroviral (TARV) en febrero de 1998 con estavudina, lamivudina e indinavir. No hay constancia en su historia clínica de que previamente hubiera recibido ninguna medicación de este tipo.

Tres meses más tarde no hay descenso de la carga viral (CV), con lo que se decide cambiar el inhibidor de la proteasa (IP) por nelfinavir, además de añadir nevirapina, fármaco perteneciente a una nueva familia de antirretrovirales, inhibidores de la transcriptasa no análogos de nucleósido (ITINN).

Varios meses después, aparecen los primeros dolores articulares, lo que es relacionado con el consumo de estavudina, con lo que se sustituye por otro Inhibidor de la Transcriptasa Análogo de Nucleósido (ITIAN), la zidovudina.

En abril de 1999, la CV continúa sin sufrir descenso significativo, por lo que se decide cambiar el ITINN por otro de reciente aparición, el efavirenz.



Tras dos meses con esta pauta, se añade al tratamiento el saquinavir, un segundo IP que asociado al nelfinavir haga descender la CV, que se ha mantenido en los mismos valores hasta ese momento. Se mantendrá este tratamiento durante 4 meses, tras los que la CV había disminuido ligeramente y se había producido cierta recuperación inmunológica. Al mismo tiempo, la paciente comenta la aparición de deposiciones líquidas alrededor de 4 veces al día, lo cual obliga a retirar el saquinavir, probable responsable de este efecto adverso.

Se mantiene tratamiento con el resto de fármacos a pesar de que no está siendo efectivo, ni se produce aumento en el número de CD4+ ni descenso en la carga viral. Es lo que se conoce como *pauta no supresora*. Aparece una nueva presentación de saquinavir formulado con cápsulas blandas de gelatina que probablemente se absorberá mejor, y se prueba en mayo de 2000 reintroducir este fármaco dentro del TARV de la paciente, intentando recuperar así los buenos resultados virológicos conseguidos previamente.

Once meses más tarde se observa en la analítica de control que la CV continúa en ascenso, y la paciente reconoce que no está cumpliendo con la toma de la medicación debido a que las diarreas han vuelto a aparecer. Se realiza un test de resistencias para configurar una nuevo TARV. Se comercializan en ese momento coformulados lopinavir y ritonavir, alternativa a la que se adicionan estavudina, didanosina y abacavir. Tan sólo unas semanas después, la CV resulta indetectable por primera vez, y el nivel de linfocitos es el más elevado alcanzado ese momento (700 cél/ml).

Tabla 1. Historia farmacoterapéutica de la paciente.

TARV	DURACIÓN	CAUSA DE LA RETIRADA
estavudina, lamivudina e indinavir	3 meses	Ineficacia virológica
estavudina, lamivudina nelfinavir y nevirapina	3 meses	Aparición dolores articulares
zidovudina, lamivudina nelfinavir y nevirapina	8 meses	Ineficacia virológica
zidovudina, lamivudina nelfinavir y efavirenz	2 meses	
zidovudina, lamivudina nelfinavir, efavirenz y saquinavir	4 meses	Intolerancia por diarreas
zidovudina, lamivudina nelfinavir y efavirenz	6 meses	
zidovudina, lamivudina nelfinavir, efavirenz y saquinavir*	11 meses	Incumplimiento por efectos adversos. Test de resistencias



TARV	DURACIÓN	CAUSA DE LA RETIRADA
estavudina, didanosina, abacavir y lopinavir/ritonavir	18 meses	Lipodistrofia, dislipemia y diarreas
estavudina, didanosina y abacavir	7 meses	Polineuropatías
tenofovir, lamivudina y efavirenz	6 meses	Ineficacia virológica. Test de resistencias
tenofovir, didanosina, atazanavir y saquinavir*/ritonavir	2 meses	Intolerancia por diarreas
tenofovir, didanosina y atazanavir/ritonavir	12 meses	Rebote virológico
emtricitabina, tenofovir, tipranavir/ritonavir	15 días	Polineuropatías
tenofovir, tipranavir/ritonavir y enfuvirtida	10 días	Fobia a las agujas
tenofovir, lamivudina y tipranavir/ritonavir	18 meses	Ineficacia inmunoviroológica. Aparición nuevas alternativas
lamivudina, etravirina, raltegravir, darunavir/ritonavir		Tratamiento que mantiene actualmente

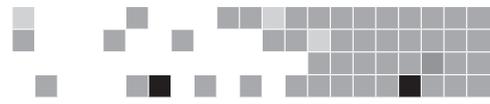
* saquinavir formulado en cápsulas de gelatina blanda.

Se mantiene esta combinación durante 18 meses. Transcurrido este tiempo tuvo que reajustarse el tratamiento debido a la aparición de lipodistrofia, dislipemia importante y diarreas. Se supuso responsable de estas reacciones adversas al lopinavir, por lo que la paciente continuó el tratamiento sólo con los tres ITIAN durante 7 meses, periodo durante el cual la CV se mantuvo indetectable y la paciente clínicamente estable. Los datos analíticos obtenidos en enero de 2003 fueron CV < 50 copias/ml y CD4+ 954 cél/ml.

Cuatro meses más tarde, la paciente acude a la consulta por presentar dolores en ambas extremidades inferiores. Se debe variar la combinación de ITIAN por la aparición de polineuropatía. Se inicia tratamiento con tenofovir, lamivudina (ambos ITIAN con menor riesgo de afectación muscular) y efavirenz.

Tras varios meses de tratamiento, la CV aparece de nuevo muy elevada (3.470 copias/ml), y se realiza un nuevo test de resistencias para reconfigurar el TARV: tenofovir, didanosina, atazanavir y saquinavir/ritonavir. Se intenta concienciar a la paciente de la importancia de mantener el saquinavir en el TARV y se explican las medidas dietéticas que podrían ayudar a evitar las diarreas. Unas semanas más tarde, la CV había disminuido (1.700 copias/ml), pero debe retirarse de nuevo el saquinavir a petición de la paciente por no conseguir controlar las diarreas.

Este hecho produce un rebote virológico, lo cual obliga a replantear un nuevo TARV. En ese momento se comercializa un nuevo IP, el tipranavir, que se pauta



a la paciente potenciado con ritonavir. Los ITIAN que completan el tratamiento son emtricitabina y tenofovir. Tan sólo puede mantenerse durante 15 días debido a la aparición de polineuropatías.

En ese momento, la CV se encontraba en 3.200 copias/ml, el recuento de CD4+ en 888 células/ml. El nivel de resistencias acumuladas es muy elevado, sobretodo a IPs e ITINNs, y han aparecido efectos adversos graves con los fármacos que en principio podrían usarse (IPs e ITIANs). Se prepara a la paciente para empezar tratamiento vía parenteral cada 12 horas con enfuvirtida junto al tipranavir/ritonavir y tenofovir, y así poder disminuir la CV y sin tener que usar ITIANs. Esta nueva estrategia no da resultado, ya que la paciente desarrolla fobia a las agujas y no tolera el tratamiento. Se decide mantener TARV con tenofovir y tipranavir/ritonavir y se añade lamivudina para completar, añadiendo de forma profiláctica amitriptilina y gabapentina para evitar la aparición de neuropatías.

El tratamiento no está siendo efectivo, puesto que a las pocas semanas se obtienen CV de 4.000 copias/ml. A pesar de ello, se decide mantener como pauta no supresora, y así al menos intentar que la carga linfocitaria no descienda de los 800 células/ml.

Transcurren así 18 meses, tras los que se alcanzó un CV de 10.000 copias/ml y el nivel de linfocitos se mantuvo alrededor de las 600 células/ml.

A mediados de 2007 aparece un fármaco que actúa sobre una nueva diana farmacológica, el raltegravir, inhibidor de la integrasa. Además, surge la posibilidad de iniciar tratamiento con etravirina, inhibidor de la transcriptasa no análogo de nucleósido que se acompañará de un nuevo IP: darunavir. Ante las nuevas posibilidades, se decide renovar totalmente el TARV de la paciente, incluyendo al menos dos fármacos totalmente activos y de familias de antirretrovirales diferentes. Por tanto, la combinación de fármacos final resulta:

Lamivudina + darunavir/ritonavir + etravirina + raltegravir

Tan sólo dos meses después de iniciar la nueva terapia, la CV ya es indetectable y los linfocitos han alcanzado niveles cercanos a las 900 células/ml. Además, no habían aparecido problemas de tolerancia.

Actualmente, la paciente se mantiene con el mismo tratamiento con resultados muy satisfactorios, tanto virológicos como inmunológicos. Además, la tolerancia está siendo muy buena y no han aparecido diarreas, polineuropatías o dislipemias, como había ocurrido anteriormente con otros tratamientos.



Problemas farmacoterapéuticos

Problema Farmacoterapéutico	Análisis
Inicio y selección del tratamiento adecuado	Indicación de inicio de TARV. Combinación de fármacos de inicio.
Efectividad de la terapia	Control inmunoviroológico. Estudios de resistencias.
Adherencia al TARV	Informar y ayudar a la paciente a comprender la importancia de cumplir con el tratamiento.
Reacciones adversas	Informar y ayudar a la paciente a identificar reacciones adversas probables. Buscar la manera de evitarlas en la medida de lo posible.
Administración de fármacos antirretrovirales	Información para la correcta conservación y administración de la medicación.

Método SOAP

SOAP 1. Inicio y selección del tratamiento adecuado

Subjetivo

Sintomatología de infección herpética en bucofaringe, con exudados blanquecinos, con disfagia para sólidos y líquidos que acaba en dolor epigástrico y retroesternal continuo que irradia a la espalda. Anorexia intensa y pérdida progresiva de 4 kg de peso en las últimas semanas.

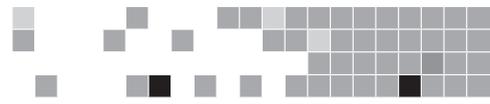
Objetivo

Linfocitos CD4+: 33 células/ml, datos de CV no disponibles.

Análisis

En aquel momento no se contaba con un arsenal terapéutico ni con las recomendaciones de las guías con las que trabajamos en la actualidad, y nuestra paciente inició tratamiento en el año 98 con una combinación de TARV de 2 ITIAN y un IP en el momento en que se le detectó infección por VIH. Se trataba de una infección sintomática, ya que sufría una infección herpética así como candidiasis oral y esofágica.

Hoy día, está indicado iniciar tratamiento siempre que la infección sea sintomática, y comenzar preferentemente con 2 ITIAN + 1 ITINN ó 2 ITIAN + 1 IP/r^{3,4,5}.



Para nuestra paciente, el momento de inicio de tratamiento fue el adecuado; la combinación no fue la más correcta, aunque como ya se ha comentado, se debe a la baja disponibilidad de fármacos antirretrovirales de aquel momento.

Plan

En la actualidad se debería iniciar tratamiento en ese mismo momento por ser sintomática la infección. La combinación recomendada sería tenofovir + emtricitabina (o lamivudina) o abacavir + lamivudina (o emtricitabina), junto a un IP/r de primera elección o efavirenz^{3,4}.

SOAP 2. Efectividad de la terapia

Subjetivo

No se ha registrado en la historia de la paciente aparición de sintomatología propia de la ineficacia clínica del tratamiento.

Objetivo

Datos de CV y linfocitos CD4+ a lo largo de la evolución de la enfermedad (Tabla 2). Resultados de los estudios de resistencias.

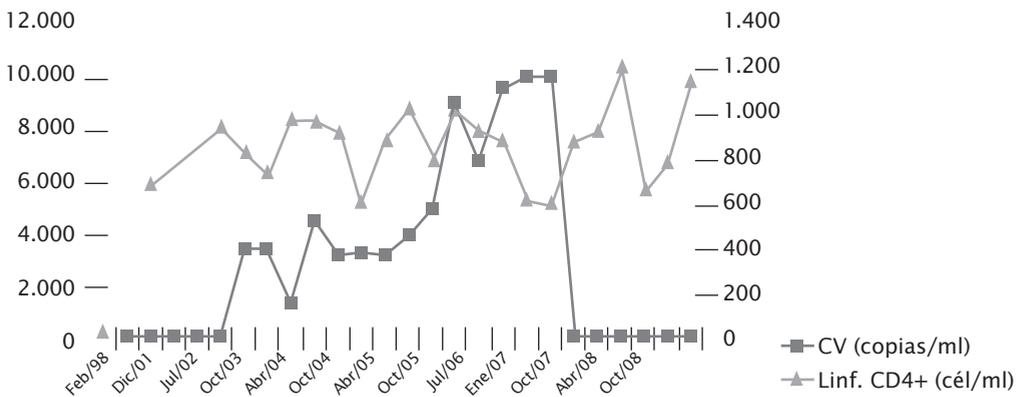


Tabla 2. Evolución de la carga viral y nivel de linfocitos CD4+. No se dispone de datos recogidos hasta diciembre de 2001, tan sólo del nivel de linfocitos CD4+ en el momento que inicia el tratamiento (feb 98) y de los comentarios que el médico recoge en la historia clínica con los que justifica los cambios de tratamiento.

Análisis

El principio fundamental del TARV consistirá en suprimir al máximo la replicación del VIH con la finalidad de permitir que el sistema inmune se recupere y no continúe deteriorándose, con lo que se consigue evitar la progresión clínica y



umentar la supervivencia; por tanto, la mejor manera de monitorizar la eficacia del tratamiento será medir la respuesta virológica. Si se consigue suprimir la replicación viral manteniendo la CV por debajo de 50 copias ARN/ml plasma y continuar con el tratamiento con buena adherencia, la situación podrá mantenerse durante años sin que se seleccionen resistencias y con escasa evolución genética del virus^{2,3}.

Nuestra paciente no sufrió descensos graves de linfocitos y, por tanto, no aparecieron signos clínicos propios de la enfermedad, pero los niveles de CV fueron, sobretodo al principio, el gran problema al que tuvo que hacer frente el médico a la hora de escoger un tratamiento. Debido a la utilización inicial de combinaciones complejas y poco efectivas de antirretrovirales, la adherencia al tratamiento de nuestra paciente se vio comprometida, lo cual empeoró aún más la situación.

El desarrollo de resistencias es consecuencia sobre todo de la alta replicación del virus que se produce durante toda la evolución de la enfermedad en nuestro paciente. Hoy día todas las guías de consenso recomiendan realizar de manera rutinaria test de resistencias en pacientes tratados con fracaso virológico, y de esta manera construir un tratamiento supresivo basado en la lista de mutaciones detectadas y en la interpretación de la relevancia para cada fármaco antirretroviral^{2,6}.

Plan

- El control cada 3–6 meses de la CV será el parámetro principal para evaluar la eficacia del tratamiento y definir si aparece un nuevo fracaso terapéutico³.
- Al mismo tiempo se controlará el nivel de CD4+, ya que es la forma más directa de comprobar la restauración inmunológica de la paciente, otro de los objetivos del TARV³.
- Deberá realizarse un nuevo test de resistencias en caso de aparecer de nuevo una situación de fracaso terapéutico^{6,7}.

SOAP 3. Adherencia al tratamiento

Subjetivo

Imposibilidad de seguir con el tratamiento por aparición de diarreas intensas.

Objetivo

Se han calculado los porcentajes de adherencia para las distintas etapas de tratamiento a partir de los registros de dispensación del Servicio de Farmacia. Los datos son muy dispares a lo largo de los años.



Análisis

La adherencia de nuestra paciente ha variado a lo largo de los años. Se trata de un problema multifactorial en el que intervienen variables no siempre fáciles de controlar. Estos factores están agrupados en varias categorías: los relacionados con la enfermedad (la aparición o no de sintomatología conlleva diferente percepción de la gravedad de la enfermedad, lo cual influirá en la adherencia), con el régimen de TARV (al aparecer efectos adversos graves o aumentar excesivamente el número de tomas, la paciente reconoce dejar de tomar la medicación), con el propio paciente (es importante la actitud, los hábitos o el estado anímico, ya que se relacionan con la disposición a seguir tomando los fármacos correctamente) y con el equipo asistencial (la confianza, cercanía y confidencialidad influyeron favorablemente en la actitud de nuestra paciente)².

Plan

Informar y hacer comprender a la paciente la importancia de un adecuado cumplimiento para evitar la aparición de resistencias y, por tanto, pérdida de arsenal terapéutico³.

SOAP 4. Reacciones adversas

Subjetivo

Aparición de dolores articulares, polineuropatías, diarreas y lipodistrofia. Desarrollo de fobia a las agujas.

Objetivo

Datos fuera de rango de colesterol y triglicéridos. Depositiones líquidas 3 ó 4 veces al día.

Análisis

El tratamiento antirretroviral puede producir numerosos efectos adversos que se presentan al inicio del tratamiento o a medio-largo plazo, siendo algunos de ellos específicos de fármacos y otros de grupo^{2,8}. En nuestra paciente se han presentado reacciones adversas que en alguno de los casos han obligado a suspender el tratamiento:

- Toxicidad gastrointestinal: diarreas persistentes debidas al propio fármaco (lopinavir/ritonavir), o las formulaciones (saquinavir en cápsulas de gelatina); se tuvo que suspender el fármaco por las molestias recurrentes^{2,3,9}.
- Neuropatía y miopatía debidas a zidovudina, didanosina y estavudina; en algún momento hubo que retirar el fármaco responsable, mientras que otras veces pudieron controlarse los síntomas con amitriptilina y gabapentina^{3,8,9}.
- Lipodistrofia o pérdida de grasa periférica que se acumula en otras zonas del cuerpo (vísceras, zona abdominal, mamas o cuello). Producida sobre



todo por tratamientos con estavudina y zidovudina junto a IPs y efavirenz, se evita al sustituir los ITIAN por abacavir o tenofovir^{2,9,10,11}.

- Dislipemia que incluye alteraciones en colesterol total, HDL y triglicéridos; debida en nuestra paciente a lopinavir/ritonavir, normalmente son los IPs potenciados los responsables de las alteraciones a este nivel, sobre todo tipranavir y fosamprenavir^{3,8,9,12}.
- Fobia a las agujas secundaria al tratamiento con enfuvirtida vía parenteral.

En este momento en que ya disponemos de mayor número de posibilidades terapéuticas es importante mantener la vigilancia para realizar los cambios de fármacos de forma rápida con el fin de evitar la progresión de la enfermedad y mejorar en la medida de lo posible los efectos adversos^{2,8}.

Plan

Monitorizar la tolerancia y las reacciones adversas agudas del TARV cada vez que se realice un cambio en éste, sobre todo durante las primeras 4 semanas. Se debe advertir a la paciente de la importancia de informar al equipo sanitario de las reacciones adversas que puedan aparecer³.

SOAP 5. Administración de fármacos antirretrovirales

Subjetivo

No procede.

Objetivo

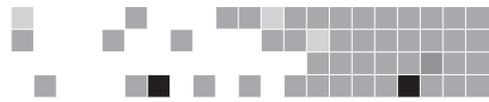
TARV compuesto por numerosos fármacos de características diferentes en cuanto a la conservación y administración.

Análisis

La paciente a lo largo de toda la evolución de la enfermedad ha sido tratada con, al menos, 19 fármacos diferentes, sin tener en cuenta otra medicación destinada por ejemplo a profilaxis de infecciones o tratamiento sintomático de efectos secundarios.

De entre todos ellos, se deben diferenciar los que necesitan formas de conservación especiales, como es el caso de alguna presentación de ritonavir o del tipranavir, que necesitan conservar la cadena de frío hasta el momento en que van a ser administrados⁹.

Es importante también tener en cuenta las diferentes pautas posológicas que pueden corresponder a cada fármaco, pudiendo optimizar el momento de administrarlo (tomar efavirenz por la noche en caso de aparecer síntomas de tipo nervioso) y recomendar por ejemplo si debe ir acompañado o no de ali-



mentos, o el tipo de dieta que debe seguirse (dieta astringente si el lopinavir/ritonavir causa diarreas)^{8,9}.

Es necesario también controlar si la paciente recibe fármacos de administración parenteral (enfuvirtida), para así mantenerla informada tanto de la forma de administración más correcta como de los efectos adversos que puede ocasionarle este tipo de tratamiento. En nuestro caso, el fármaco tuvo que retirarse a los pocos días, ya que la paciente desarrolló fobia a las agujas.

Plan

Información a la paciente:

- Fármacos de conservación en nevera, marcándolos además con algún tipo de etiqueta.
- Momento más adecuado para recibir cada una de las tomas, y si deben ir acompañadas de alimentos o no.
- Técnica más adecuada de administración de fármacos vía parenteral, en el caso poco probable de que vuelva a recibir enfuvirtida.

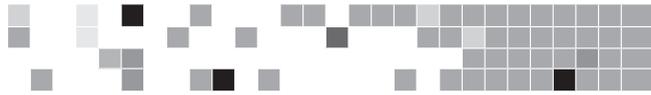
Bibliografía

1. Moreno Cuerda VJ, Rubio García R, Morales Conejo M. Nuevas perspectivas en el paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana politratado y en fracaso virológico. *Med Clin.* 2008;130(2):66-70.
2. Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, Miró JM, Mallolas J. *Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento.* Barcelona: Elsevier Doyma, S.L.; 2007.
3. Grupo GESIDA. Documento de consenso de GESIDA/Plan nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2010). Disponible en: www.gesida.seimc.org
4. Recomendaciones clínicas de la European AIDS Clinical Society (EACS). Versión 3 Junio 2008. Disponible en: www.eacs.eu
5. Guardiola JM, Soriano V. Tratamiento de la infección por VIH-SIDA. Fármacos y combinaciones. Barcelona: P. Permanyer; 2009.
6. García Díaz B, Inaraja Bobo MT, Navarro Ruiz A, Sanjurjo Saez M, Santos Ramos M editores. *Manual del residente de farmacia hospitalaria.* Madrid; 2007.
7. Gamero Martín-Granizo A, Martínez Roca C, Margusino Framiñan L, Martín Herranz I. Influencia de las pruebas de resistencias a antirretrovirales sobre la efectividad del tratamiento en pacientes con infección por VIH y fracaso virológico. *Farm Hosp.* 2007;31(1):23-29.
8. Soriano V, González J. Toxicidad de los antirretrovirales. *ViH-aspectos prácticos y clínicos.* Barcelona: P. Permanyer; 2008.
9. Fichas técnicas de medicamentos. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Disponibles en: www.agemed.es
10. Carr A. Estrategias terapéuticas para la lipodistrofia relacionada con el VIH. *Curr opinión in HIV and AIDS.* 2007;2(4):332-38.
11. Sanfélix Gimeno G, Rocher Milla A, Roldán García G, Sanfélix Genovés J, Pereiro Berenguer I, Peiró Moreno S. Interrupción del tratamiento con la terapia combinada lopinavir/ritonavir en pacientes VIH+. *Farm Hosp.* 2007;31(4):206-11.
12. Berenguer Berenguer J, Miralles Martín P. Problemas médicos frecuentes en pacientes infectados por VIH. Barcelona; 2008.



7 CASO CLÍNICO

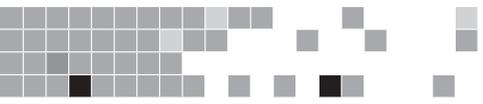
Casos Clínicos
RESIDENTES DE FARMACIA HOSPITALARIA



Linfoma No Hodgkin Burkitt-like asociado a VIH

Autores: Núria Sala Vilajosana
Montserrat Llopis Fernández
Revisor: Josefa León Villar

Hospital General
Universitario Morales Meseguer





7

CASO CLÍNICO

Linfoma No Hodgkin Burkitt-like asociado a VIH

Introducción

Los tumores malignos son una de las complicaciones más importantes de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)¹. Los linfoma no Hodgkin (LNH) sistémicos agresivos están incluidos en la lista de enfermedades definitorias de sida desde 1985, y son la segunda neoplasia más frecuente tras el sarcoma de Kaposi (SK) en pacientes infectados por el VIH².

El linfoma de Burkitt es el linfoma no hodgkiniano de más rápido crecimiento en humanos que se origina a partir de los linfocitos B y tiende a invadir áreas externas al sistema linfático, como médula ósea, sangre, sistema nervioso central y líquido cefalorraquídeo. Grandes cantidades de células neoplásicas pueden acumularse en los ganglios linfáticos y en diferentes órganos, causando un gran crecimiento de los mismos³.

El LNH sistémico se presenta con más frecuencia en varones jóvenes, con una mediana de linfocitos CD4+ en general inferior a 200 células/ μ l. En dos tercios de los casos, el LNH es la enfermedad indicativa de sida. Es frecuente la presencia de estadios avanzados de la clasificación de Ann Arbor (62%), síntomas B (fiebre inexplicable de más de 3 días, pérdida de peso de más del 10% del peso corporal en los últimos 6 meses y sudoración profusa de predominio nocturno de nueva aparición) (63%) y afectación extraganglionar (40%)⁴.



La disminución de la incidencia de LNH sistémicos ha sido, en última instancia, la mejoría de la inmunidad lograda por el tratamiento antirretroviral de gran agresividad (TARGA). En un estudio reciente del grupo de estudio de sida (GESIDA) y del programa para el estudio de la terapéutica en hemopatía maligna (PETHEMA), se ha podido comprobar que la evolución de los LNH en la era del TARGA depende, exclusivamente, de factores dependientes del tumor y no de la infección por el VIH. Según este trabajo, la posibilidad de conseguir remisión completa (RC) con tratamiento quimioterápico se relaciona de manera independiente con el subtipo histológico y con el índice pronóstico internacional (IPI: índice de valoración pronóstica para linfomas agresivos)⁵. El protocolo de uso estandarizado es Burkimab 007/04 de la fundación PETHEMA⁶, que consiste en una inmuoquimioterapia intensiva, con la introducción del anticuerpo monoclonal (AcMo) rituximab como medicamento diana para la intensa expresión de receptores CD20 en las células de Burkitt. Este tratamiento ha demostrado ser seguro en pacientes con VIH y, aunque a pesar de la alta incidencia de mucositis severa e infecciones, la remisión y la supervivencia es comparable a pacientes VIH negativos⁷.

Motivo de ingreso

Paciente varón de 41 años de edad que ingresa por dolor abdominal y estreñimiento a estudio.

Antecedentes personales

Sin alergias conocidas. No hipertensión arterial, ni diabetes mellitus II, ni dislipemia. Antecedentes de adicto a drogas por vía parenteral. Fumador ocasional. No es bebedor. Un año atrás, se detecta pancitopenia, colestasis, hipertransaminasemia, hepatoesplenomegalia y serología positiva para infección por VHB pasada, VIH, VHC. Se inicia tratamiento antirretroviral con efavirenz, tenofovir y emtricitabina coformulados. Buena tolerancia del tratamiento antirretroviral con buena respuesta tanto virológica como inmunológica. Buena situación basal.

Enfermedad actual

Al ingreso, el paciente refiere, desde hace aproximadamente tres semanas, dolor abdominal que empeora por las tardes, sin clara relación con la ingesta. En los últimos días presenta menor dolor con el ayuno, que empeora con el decúbito prono y la sedestación y que se alivia al ventosear y con la defecación. Padece estreñimiento desde el comienzo de los síntomas y un intenso dolor nocturno que le hace despertar. Ha iniciado tratamiento sintomático sin mejoría. Refiere una pérdida de unos 4-5 kg de peso en este tiempo. Actualmente pesa 75 kg y mide 1,95 m. Unos días antes del inicio de los síntomas



tuvo un dolor lumbar izquierdo de características mecánicas que mejoró tras benzodiazepinas y analgésicos. No ha tenido fiebre, astenia, anorexia, sudoración nocturna profusa ni otros síntomas en la anamnesis por aparatos.

Analítica: hemoglobina: 12.6, leucocitos: 3500/ml (neutrófilos: 64%, linfocitos: 23%, monocitos: 10%), lactato deshidrogenada (LDH): 810, -glutamyl-transpeptidasa (GGT): 283, lipasa: 85. El resto de datos bioquímicos y hematológicos fueron normales.

Análisis básico de orina: normal

Microbiología: carga viral: indetectable

TAC abdominal: gran masa retroperitoneal que produce invaginación íleo-ileal. Hepatomegalia. Se realiza una punción en una de las masas, diagnosticándose linfoma no Hodgkin Burkitt-like de alto grado.

Inicialmente, el paciente será tratado para prevenir los efectos adversos del síndrome de lisis tumoral debido a la gran masa tumoral, asociado a alteraciones metabólicas secundarias a la lisis masiva de células neoplásicas. Seguidamente, recibirá el primer ciclo del esquema de quimioterapia de uso estandarizado Burkimab 007/04.

Problemas farmacoterapéuticos

Problema médico	Objetivo Farmacéutico
Gran masa tumoral, lactatodeshidrogenasa elevada	Optimización de los efectos adversos del síndrome de lisis tumoral
Neoplasia secundaria a infección por VIH	Optimización de la quimioterapia y los efectos adversos relacionados Monitorización de los niveles de metotrexato

Método SOAP

SOAP 1. Objetivo farmacéutico

Optimización de los efectos adversos del síndrome de lisis tumoral.

Subjetivo

Desde hace 3 semanas, el paciente refiere dolor abdominal más estreñimiento.

Objetivo

- Signos B: disminución de peso 4-5 kg, en las últimas semanas, no tiene fiebre ni sudoración nocturna.



- Según TAC abdominal, gran masa retroperitoneal que produce invaginación íleo-ileal. Hepatomegalia. Se realiza una punción en una de las masas, diagnosticándose linfoma no Hodgkin Burkitt-like de alto grado.
- Distensión abdominal importante
- Bioquímica: En el día del diagnóstico, el paciente tiene una función renal normal (creatinina (cr): 1,01, urea: 29), una función hepática levemente alterada (AST: 104, ALT: 61, fosfata alcalina (FA): 266, GGT: 254), potasio normal (4,8) y un sodio con poca disminución (133).

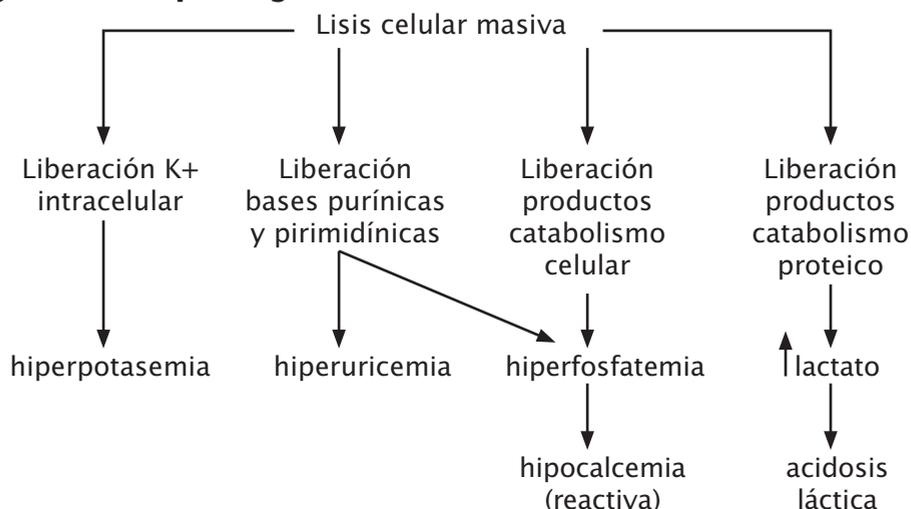
Sobre el hemograma, se observa una disminución de leucocitos (3300), linfocitos (500) y hemoglobina (12,4).

Otros estudios de laboratorio son LDH (1122), β_2 microglobulina (6,59), velocidad de sedimentación globular (VSG) (33) y proteína C reactiva (PCR) (51,8) elevadas.

Análisis^{6,8,9,10}

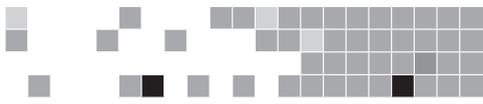
El síndrome de lisis tumoral aguda (SLTA) constituye el conjunto de alteraciones metabólicas secundarias a la lisis masiva de células neoplásicas, con liberación rápida al torrente circulatorio de potasio, fosfatos, uratos y otros productos del catabolismo de los ácidos nucleicos.

Figura 1. Fisiopatología del SLTA



Los factores predisponentes a sufrir un SLTA, se pueden dividir en tres tipos:

- Enfermedad de base:
 - Actividad proliferativa alta:
 - Leucemias agudas (LAL, LAM)
 - LNH agresivos (Burkitt, linfoblástico, difuso de células grandes)



- Masa tumoral elevada:
 - Linfomas: estadios avanzados, masas voluminosas, LDH elevada
 - Leucemias agudas: hiperleucocitosis
- Tipo de tratamiento:
 - Agresivo
 - Combinación de quimioterapia intensiva y bioterapia (AcMo)
 - Citostáticos nefrotóxicos (metotrexato, derivados del platino)
- Factores del paciente:
 - Insuficiencia renal:
 - Prerenal (deshidratación, vómitos)
 - Secundaria a hipercalcemia tumoral
 - Insuficiencia cardiaca

Las manifestaciones clínicas son muy variadas y a menudo la misma alteración se debe a diversos factores:

- Hiperpotasemia (>5mg/dl):
Náuseas, vómitos, diarrea
Parestesias, debilidad, parálisis flácida
Trastornos del ritmo cardiaco supraventriculares o ventriculares
- Hiperfosfatemia (>5mg/dl):
Neuropatía por depósito de cristales de fosfato cálcico
- Hipocalcemia (<8mg/dl):
Hipotensión
Trastornos del ritmo cardiaco
Parestesias, espasmos musculares, tetania
- Hiperuricemia (>7mg/dl):
Anorexia, náuseas, vómitos, diarrea
Debilidad, irritabilidad, hipoparestesias
Oliguria, anuria

Para evitar un síndrome agudo de lisis tumoral, deberemos identificar los factores asociados (enfermedad de base, tipo de tratamiento, factores del paciente).

El paciente tiene factores predisponentes, siendo éstos: actividad proliferativa alta (LNH agresivo Burkitt) y masa tumoral elevada (estadio avanzado, masa voluminosa y LDH elevada: 1.122 UI/l) como enfermedad de base; y el tipo de tratamiento que recibirá será agresivo (combinación de quimioterapia intensiva, siendo uno de los citostáticos nefrotóxico –metotrexato- y anticuerpo monoclonal).

Se realizará un análisis basal, teniendo en cuenta el hemograma, electrolitos, uratos, equilibrio ácido-base y función renal.

	creatinina	urea	Na	K	AST	ALT	FA	GGT
12/02/09	1,01				104	61	266	254
13/02/09	1,03	29	133	4,8				

	LDH	β_2 micro-globulina	VSG	PCR	Leuc	neut	linf	Hb	Plaq
12/02/09	1122	6,59	33	51,8	3,3	2300	500	12,4	172
13/02/09	1050				3,6	2800	500	11,8	219

Se adoptarán las medidas de soporte necesarias de forma profiláctica a iniciar 24-48 h antes del tratamiento. Entre estas se encuentran especialmente:

- Hiperhidratación: >2.000 ml/m²/día (hidratación basal (1,5xsuperficie corporal) x2). El objetivo es eliminar 2,5 L en 24h.
- Alcalinización: suero bicarbonato 1/6M o bicarbonato 1M, administrando de 50 a 100 mEq de bicarbonato sódico/litro. La alcalinización sistémica se deberá realizar con cuidado, dado el riesgo de aumento de hipocalcemia, debido a la modificación del calcio ionizado a su forma no ionizada. Además, el paciente podrá presentar aumento de la precipitación del fosfato de calcio en los túbulos renales, por lo que se deberán vigilar con atención el pH de la orina y los niveles de bicarbonato sérico y ácido úrico con el fin de evitar la alcalinización excesiva.
- Profilaxis neuropatía urático: alopurinol 10 mg/kg en 2-3 dosis al día durante 3-8 días. En los pacientes con factores de riesgo de desarrollo de un síndrome de lisis tumoral debe considerarse el uso de rasburicasa a 0,2 mg/kg/día, 3-5 días:
 - Linfoma de Burkitt con gran masa tumoral (enfermedad voluminosa y LDH elevada)
 - Hiperuricemia (>8 mg/dl) en el momento del diagnóstico
 - Insuficiencia renal en el diagnóstico
- Mantener un equilibrio hidroelectrolítico adecuado. Evitar aportar potasio
- Si la excreción de líquidos es insuficiente: furosemida (2,5-80 mg i.v. c/6h)
- Evitar en lo posible la administración de fármacos nefrotóxicos
- Controlar peso corporal una vez al día

Se realizarán los controles hidroelectrolíticos del equilibrio ácido-base y de la función renal como mínimo cada 12 horas.

En nuestro paciente, se le pauta 3.000 ml suero glucosalino (SGS) en perfusión de 24 horas, junto con 50 mEq de bicarbonato sódico/l (alcalinización de la orina) y 10 mEq de KCl/l con control de pH de orina, que debe ser pH>7. Al ser un paciente con factores de riesgo de desarrollo de un SLTA, se considera la utilización de rasburicasa. Según ficha técnica de rasburicasa (Fasturtec®), consiste



en una forma recombinante de la enzima uratoxidasa que convierte el ácido úrico en alantoína, que es más fácilmente eliminada por vía renal. La dosis recomendada de Fasturtec® es de 0,20 mg/kg/día. Fasturtec® se administra una vez al día en una perfusión intravenosa en 50 ml de solución de cloruro sódico al 9 mg/ml (0,9%) durante 30 minutos. Aunque la duración del tratamiento con Fasturtec® puede ser de hasta 7 días, el periodo exacto debe basarse en el control adecuado de los niveles séricos de ácido úrico y en el criterio médico.

La rasburicasa se ha mostrado más eficaz que alopurinol en cuanto a la reducción de la concentración plasmática de ácido úrico, por lo que no es necesario retrasar en exceso el inicio de la quimioterapia. La dosis prescrita por hematología fue de 16 mg. La dosis ajustada por el peso de nuestro paciente (75 kg) debería ser 15 mg. Cada ampolla de rasburicasa contiene 1,5mg. Si se dosificara a 15 mg, se utilizarían 10 ampollas. Se habla con el hematólogo y confirma la pauta de 16 mg durante 3 días, debido a la elevada masa tumoral. Esta dosis de rasburicasa comporta utilizar 10,6 ampollas. No se acepta la intervención de ahorro de fármaco.

Este fármaco no está dentro de la guía farmacoterapéutica del hospital. Se tramita con un impreso de medicación no guía y una aceptación de gasto por parte de la dirección del hospital.

Plan

- Optimización del fármaco rasburicasa
- Monitorización de la función renal:
 - urea, creatinina
- Control niveles de electrolitos (sodio, potasio, fosfato, calcio)
- Monitorización de la función cardiaca
- Control de los balances hídricos y alcalinización de la orina.

SOAP 2. Objetivo farmacéutico

Optimización de la quimioterapia y los efectos adversos relacionados y monitorización de los niveles de metotrexato.

Subjetivo

Desde hace 3 semanas, el paciente refiere dolor abdominal más estreñimiento.

Objetivo

- Signos B: disminución de peso 4-5 kg, en las últimas semanas, no tiene fiebre ni sudoración nocturna.
- Según TAC abdominal, gran masa retroperitoneal que produce invaginación íleo-ileal. Hepatomegalia. Se realiza una punción en una de las masas, diagnosticándose linfoma no Hodgkin Burkitt-like de alto grado.



- Paciente VIH con tratamiento tipo TARGA: Atripla® (emtricitabina/tenofovir/efavirenz)
- Distensión abdominal importante
- Bioquímica: En el día del diagnóstico, el paciente tiene una función renal normal (cr: 1,01, urea: 29), una función hepática levemente alterada (AST: 104, ALT: 61, FA: 266, GGT: 254), potasio normal (4,8) y un sodio con poca disminución (133).

Sobre el hemograma, se observa una disminución de leucocitos (3300), linfocitos (500) y hemoglobina (12,4).

Otros estudios de laboratorio son LDH (1122), β_2 microglobulina (6,59), VSG (33) y PCR (51,8) elevadas.

Análisis^{6,8,11}

El linfoma no Hodgkin sistémico se presenta con más frecuencia en varones jóvenes, con una mediana de linfocitos CD4+ en general inferior a 200 células/ μ l. En dos tercios de los casos, el LNH es la enfermedad indicativa de sida. Es frecuente la presencia de estadios avanzados de la clasificación de Ann Arbor (62%), signos B (63%) y afectación extraganglionar (40%).

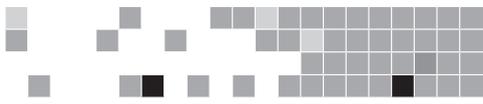
No hay estudios bien diseñados de tratamiento para el linfoma de Burkitt en pacientes con sida. Sin embargo, estos pacientes podrían beneficiarse de estas pautas de tratamiento intensivas, ya que en un estudio reciente de GESIDA y de PETHEMA se ha podido comprobar que la evolución de los LNH en la era del TARGA depende, exclusivamente, de factores dependientes del tumor y no de la infección por el VIH.

La profilaxis del sistema nervioso central merece un comentario específico, ya que hay afectación del sistema nervioso central (SNC) en el momento del diagnóstico en el 7-10% de los pacientes.

El tratamiento debe empezar lo más rápido posible, ya que la enfermedad puede progresar con rapidez y el aumento de la masa tumoral puede provocar complicaciones adicionales.

Se decide tratar al paciente siguiendo el protocolo BURKIMAB 007/04 de la fundación PETHEMA para pacientes entre 15 y 55 años. Este esquema se divide en diferentes fases o bloques que seguirán esta secuencia: fase previa-A1-B1-C1-A2-B2-C2.

Durante el ingreso actual, se le ha administrado la fase previa y la fase A1. Los cálculos de dosis se han realizado partiendo de una superficie corporal de 1,95.



Rama de tratamiento en pacientes de 15-55 años

Desarrollo: Fase previa-A1-B1-C1-A2-B2-C2

Diagnóstico	Aspirado de MO, estadificación, material (MO, SP, biopsia) para determinar la ERM		Antes de comenzar el tratamiento
-------------	---	--	----------------------------------

Fase previa

Ciclofosfamida	200 mg/m ²	i.v. (1 h)	Días 1-5
Prednisona	60 mg/m ²	p.o. (en 3 administraciones)	Días 1-5
			Pausa terapéutica

Bloque A1, día 7

Rituximab	375 mg/m ²	i.v.	Día 7
Dexametasona	10 mg/m ²	p.o. (en 3 administraciones)	Días 8-12
Vincristina	2 mg	i.v.	Día 8
Ifosfamida	800 mg/m ²	i.v. (1 h)	Días 8-12
Metotrexato	1500 mg/m ²	i.v. (24 h)	Día 8
		1/10 i.v. en 30 minutos, 9/10 inf. cont. en 23 1/2 horas, el rescate con ácido folínico comienza a las 42 horas	
Pacientes > 55 años	500 mg/m ²		
VM26	100 mg/m ²	i.v. (1 h)	Días 11-12
Citarabina	150 mg/m ²	i.v. (1 h) cada 12 horas	Días 11-12
Profilaxis triple intratecal	-	-	-
Citarabina	40 mg	i.t.	Días 8, 12
Metotrexato	15 mg	i.t.	Días 8, 12
Dexametasona	4 mg	i.t.	Días 8, 12
G-CSF	5 µg/kg	s.c.	a partir del día 14

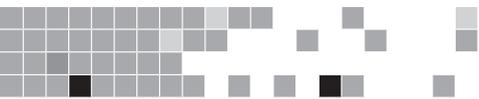
Bloque B1, día 28

Rituximab	375 mg/m ²	i.v.	Días 28
Dexametasona	10 mg/m ²	p.o. (en 3 administraciones)	Días 29-33
Vincristina	2 mg	i.v.	Días 29
Ciclofosfamida	200 mg/m ²	i.v. (1 h)	Días 29-33
Metotrexato	1500 mg/m ²	i.v. (24 h)	Días 29
		1/10 i.v. en 30 minutos, 9/10 inf. cont. en 23 1/2 horas, el rescate con ácido folínico comienza a las 42 horas	
Pacientes > 55 años	500 mg/m ²		
Adramicina	25 mg/m ²	i.v. (15 min.)	Días 32-33
Profilaxis triple intratecal			
Citarabina	40 mg	i.t.	Días 29, 33
Metotrexato	15 mg	i.t.	Días 29, 33
Dexametasona	4 mg	i.t.	Días 29, 33
G-CSF	5 µg/kg	s.c.	a partir del día 35

Bloque C1, día 49

Control de la remisión	(Punción MO, estadificación, material (MO, SP) para determinar la ERM)		Día 49
Rituximab	375 mg/m ²	i.v.	Día 49
Dexametasona	10 mg/m ²	p.o. (en 3 administraciones)	Días 50-54
Vindesina	3 mg/m ² (max. 5mg)	i.v. (en bolo)	Día 50
Metotrexato	1.5 g/m ²	i.v. (24 h)	Día 50
		1/10 i.v. en 30 minutos, 9/10 inf. cont. en 23 1/2 horas, el rescate con ácido folínico comienza a las 42 horas	
Pacientes > 55 años	500 mg/m ²		
VP16 (etopósito)	250 mg/m ²	i.v. (1 h)	Días 53-54
Citarabina DA	2 g/m ²	i.v. (en 3 h cada 12 h)	Día 54
Pacientes > 55 años	1 g/m ²	i.v. (en 3 h cada 12 h)	
G-CSF	5 µg/kg	s.c.	a partir del día 56
Aféresis de progenitores hematopoyéticos	Opcional. De decidir efectuarse, se hará en este momento		

En la fase previa se le ha preparado ciclofosfamida a dosis bajas junto con dexametasona del día +1 al +5. Se seguirá con hidratación de SGS 2 l/día y alcalinizado con 80 mEq/l, evitando así el riesgo de cistitis hemorrágica y favoreciendo la eliminación del fármaco, prevención que también será necesaria del día +8 al +12, cuando el paciente reciba la dosis de ifosfamida. En este paciente no se utiliza mesna como preventivo de esta complicación ya que, según las guidelines, las dosis recibidas de ciclofosfamida e ifosfamida no lo requieren.



Se añadirá ondansetrón para evitar la emesis producida por el citostático y se empleará un protector gástrico. El día +7 se inicia el bloque A1 con una perfusión de rituximab diluida 1 mg/ml en SF. La velocidad de infusión debe ser con escalada gradual para evitar reacciones adversas como el síndrome de lisis tumoral en la primera infusión, síndrome de liberación de citocinas y reacciones anafilácticas. Este anticuerpo antiCD20 se ha asociado a esta quimioterapia intensiva, ya que en estudios previos no se observó toxicidad adicional y se obtuvieron resultados favorables. El día +8 se le administra un bolo de vincristina i.v. Como práctica de seguridad, en el Servicio de Farmacia se prepara la cantidad prescrita de este citostático diluido en un volumen de 50 ml de SF para evitar confusión con la administración intratecal y prevenir un error de medicación, siendo causa de muerte reportada. También se le administran dosis no elevadas de metotrexato (1,5 g/m²). En Estudios anteriores, este fármaco se dosificaba a 3 g/m² con resultados similares y mayor toxicidad asociada al citostático, como la mucositis. La dosis se divide de la siguiente forma: la primera media hora de perfusión, se administrará el 10% de la dosis total (preparada en un volumen de 100 ml) y la dosis restante, en 23 horas y 30 minutos. Metotrexato a altas dosis, él o sus metabolitos pueden precipitar en los túbulos renales, produciendo daño renal, que puede conducir a una insuficiencia renal aguda. Por eso, se recomienda una hidratación con 4.000 ml/día de SGS y alcalinización con 80 mEq/l de bicarbonato sódico. Debido a la toxicidad asociada a este fármaco, se realizará rescate con ácido folínico (explicado más adelante). La ifosfamida se administra desde el día +8 al +12 con una dosis de 1.550 mg en 500 ml de SG.

El día +11 y +12, además del último fármaco citado, se asocia citarabina cada 12 horas y el tenipósido 195 mg en 500SF a pasar en 1 hora. Este último fármaco se ha dejado de comercializar y el protocolo actualizado de PETHEMA ya no incluye ese principio activo. Se realiza una intervención farmacéutica para el intercambio terapéutico a etopósido (misma dosis, misma pauta), siendo aceptada. En relación con la citarabina, la profilaxis para la neurotoxicidad que puede producir este fármaco consiste en la administración de vitamina B6 i.v. antes de cada dosis, y para prevenir una irritación de la conjuntiva que produce al ser excretado en lágrimas se administra colirio de dexametasona, 2 gotas c/8h en ambos ojos.

El día +7 y +12 se administra una intratecal triple destinada a profilaxis del SNC. A lo largo de este bloque se ha tenido en cuenta:

- La hidratación del paciente una vez ya administrado el metotrexato, disminuyendo 1.000 ml/día de SGS.
- Se ha continuado con el ondansetrón 8 mg i.v. cada 8 horas de la fase previa y se ha añadido metoclopramida de rescate.

Referente a la monitorización de metotrexato, no se realiza en nuestro hospital, puesto que las muestras deben ser remitidas al hospital de referencia y no están disponibles los resultados tras varios días de la extracción. El rescate de fo-



línico se realiza de forma empírica. La pauta utilizada es la siguiente: la primera dosis de folínico es de 75 mg/m² i.v. a las 12 horas de finalizada la infusión de metotrexato, seguida a las 3 horas de una dosis de 30 mg/m² y seguir con 30 mg cada 6 horas i.v. hasta el día +13 y la misma pauta vía oral el día +14. La biodisponibilidad del folínico hasta dosis de 50 mg es del 100%. Se hubiera podido administrar las dosis de 30 mg por vía oral.

Plan

- Optimización de la terapia antineoplásica
- Monitorización de la función renal:
 - urea, creatinina
- Control niveles de electrolitos (sodio, potasio, fosfato, calcio)
- Monitorización del hemograma
- Control de los balances hídricos y alcalinización de la orina.
- Optimización de la medicación concomitante de la quimioterapia

Durante el ingreso, el paciente tuvo como complicación más relevante un pico febril que se resolvió con tratamiento antibiótico y una mucositis grado IV asociada que evolucionó favorablemente con solución de mucositis (fórmula magistral: antifúngico, antibiótico, corticoide y anestésico). En cuanto a su linfoma, el paciente ha presentado una gran mejora clínica con desaparición del derrame pleural y la distensión abdominal así como la normalización de la cifra de LDH. La administración del próximo ciclo de quimioterapia se realizará en el hospital de día médico.

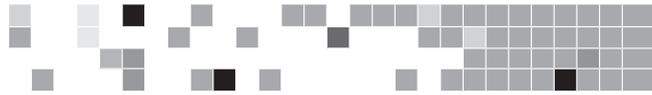
Bibliografía

1. Soler M, Sanjose S, Ribera JM, Dal Maso L, Casabona J. Epidemiology of AIDS-associated malignances. *AIDS Rev.* 2001;3:44-51.
2. Gerard L, Galicier L, Boulanger E, Quint L, Lebrette MG, Mortier E, et al. Improved survival in HIV-related Hodgkin's lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2003 Jan 3;17(1):81-7.
3. Robert S. Porter, MD, editores. The Merck Manual. Section Haematology and Oncology. Subject Lymphomas. Topics Non-Hodgkin Lymphomas. Whitehouse Station, N.J.: Merck Research Laboratories; 2006-2008.
4. Grupo GESIDA/PETHEMA. Recomendaciones de GESIDA/PETHEMA sobre el diagnóstico y el tratamiento de los linfomas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc).* 2008;130(8):300-11.
5. Miralles P, Berenguer J, Ribera JM, Rubio R, Mahillo B, Tellez MJ, et al. Prognosis of AIDS-related systemic non-Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy and highly active antiretroviral therapy depends exclusively on tumor-related factors. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007 Feb 1;44(2):167-73.
6. Fundación PETHEMA. Protocolo BURKIMAB 007/04: Estudio multicéntrico de optimización de tratamiento de LLA-B y el linfoma de Burkitt en adultos (a partir de 15 años); España; 2005.
7. Oriol A, Ribera JM, Bergua J, Giménez Mesa E, Grande C, Esteve J, et al. High-dose chemotherapy and immunotherapy in adult Burkitt lymphoma : Comparison of results in human immunodeficiency virus-infected and noninfected patients. *Cancer.* 2008 Jul 1;113(1):117-25.
8. López-Jiménez J, y AEHH. 2006 editores. Tratamiento de soporte en el paciente oncohematológico. Madrid: Entheos; 2006
9. Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, editores. Harrison Principios de Medicina Interna. Parte 11. Atención de enfermos en estado crítico. Sección Urgencias Oncológicas. Capítulo 270: Urgencias oncológicas. México D.F.: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2009
10. Ficha técnica Fasturtec®. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/fasturtec/emea-combined-h-331es.pdf>
11. SEFH, editores. Medicamentos Citostáticos. Madrid: Wyeth; 2003



8 CASO CLÍNICO

Casos Clínicos
RESIDENTES DE FARMACIA HOSPITALARIA

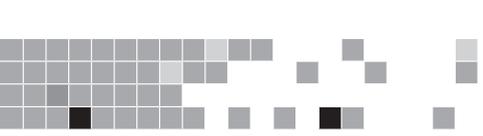


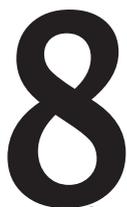
Farmacocinética en Neonatología

Autores: Josep Pastor Cano*
Núria Sala Vilajosana*
Revisor: Patricio Mas Serrano**

*Hospital General Universitario
Morales Meseguer

**Hospital General Universitario de Alicante





CASO CLÍNICO

Farmacocinética en Neonatología



Introducción

Este caso clínico muestra la importancia de los ajustes farmacocinéticos en el tratamiento de infecciones con ciertos fármacos. Se ha de tener en cuenta que las personas en la parte inicial y final de la vida presentan características fisiológicas muy diferentes a las personas adultas, participantes habituales de los ensayos clínicos utilizados para la autorización de los medicamentos. Por ello, la participación del farmacéutico en la atención multidisciplinar al paciente proporciona un valor añadido para la optimización de la farmacoterapia.

Los antibióticos en los que se centra la intervención farmacéutica tienen un perfil farmacocinético similar, pero diferente comportamiento farmacológico, pese a presentar valores cercanos en cuanto a: volumen de distribución, aclaramiento y vida media. La gentamicina es un antibiótico concentración dependiente, mientras que la vancomicina es tiempo dependiente. Este hecho genera que la posología y los tiempos deseados de muestreo de ambos sean muy diferentes¹.

La vancomicina y la gentamicina se excretan inalterados en orina en un 90%, por lo tanto la tasa de filtración glomerular es determinante en la capacidad excretora del medicamento².

La gentamicina no se une a las proteínas plasmáticas y tiene una distribución corporal que se corresponde con un modelo tricompartmental por su alta difusión al espacio extracelular. La amplia distribución junto a su eliminación renal contribuyen a que su farmacocinética en neonatos sea muy variable en función de los pacientes y la situación de éstos³.



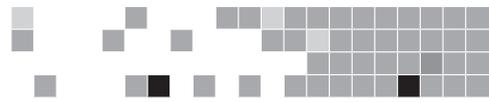
La vancomicina sí que presenta una alta unión a proteínas plasmáticas, entre el 30 y el 55% del medicamento se une a la albúmina en adultos. Su distribución corporal también corresponde a un modelo tricompartmental. En la vancomicina coinciden así los 3 factores, la eliminación renal, la amplia distribución y la unión a la albúmina, que generan la variabilidad en el comportamiento cinético del medicamento⁴.

Aparte de las consideraciones cinéticas de ambos antibióticos, y teniendo en cuenta que ambos son nefrotóxicos, un componente importante en el diseño de la pauta posológica es la acción bactericida tiempo/concentración dependiente de cada uno. En función de unas características u otras, el objetivo en la posología será diferente. Así, en el caso de la gentamicina, antibiótico concentración dependiente, se busca que el fármaco presente altas concentraciones en sangre; en cambio, en la vancomicina se busca una concentración continuada. Por ello, los valores del valle objetivo de vancomicina presentan un valor determinado⁴. Sin embargo, en la gentamicina el valle objetivo llega a estar por debajo del límite de detección. La gentamicina se dosificó en base a una posología de intervalo ampliado; esta dosificación permite la administración de altas dosis con un tiempo suficiente para que los niveles desciendan a valores indetectables y así evitar o minimizar la nefrotoxicidad asociada a su acumulación⁵.

Por este motivo, en la vancomicina se muestrea principalmente la concentración valle y en la gentamicina es más frecuente la obtención de pico y valle o el valle adelantado unas horas para asegurar que la técnica puede obtener valores fiables de concentración.

Para el análisis de las determinaciones se utiliza el programa PKS®, que realiza un ajuste aproximado de acuerdo a datos poblacionales incluidos en la base de datos. A pesar de la capacidad de adaptación del programa a la población neonatal y a los fármacos estudiados, se debe remarcar que las simulaciones realizadas tienen un valor aproximado. El modelo utilizado para el ajuste de la gentamicina es monocompartmental, cuando en realidad el fármaco se comporta como tricompartmental, y en el caso de la vancomicina, el modelo del programa es bicompartimental, cuando el fármaco responde en el organismo como tricompartmental.

Las determinaciones en estos pacientes presentan una dificultad característica, la escasez de muestra. Al tratarse de un cuerpo tan pequeño, las continuas extracciones y las baterías de pruebas rutinarias frecuentes en los pacientes críticos deben sustituirse por la optimización en la toma de muestras tanto en frecuencia como en cantidad. Así, no todos los días se dispone de analítica, y los tiempos para el muestreo se deben adaptar a otras determinaciones programadas para el paciente.



Motivo de ingreso

Edad, 1 día; recién nacido a una edad gestacional de 28 semanas y 6 días.

Altura: 42 cm

Peso: 1.020 g

Sexo: Femenino

Fuerte sufrimiento durante el parto, reanimación cardiopulmonar al nacer, frecuencia respiratoria de 60 respiraciones por minuto, hipotónico y con alto riesgo infeccioso.

Antecedentes personales

Recién nacida a pretérmino por cesárea en hospital diferente al de ingreso. Se trata de una niña que tras su nacimiento es trasladada a la Unidad de Cuidados Intensivos de Neonatos por no disponer de ésta en su hospital de nacimiento. Peso adecuado a la edad gestacional

Enfermedad actual

Niña recién nacida con una dosis de dos antibióticos en el post-parto por el riesgo infeccioso asociado al parto prematuro. Las infecciones asociadas a los partos a pretérmino suelen ser de transmisión vertical (madre-hijo). Los factores de riesgo para las infecciones de transmisión vertical están presentes en este caso, factores obstétricos (parto por cesárea) e inmadurez inmune (recién nacido de 28 semanas + 6 días).

Se debe tener en cuenta que la morbilidad en los neonatos pretérmino es muy superior en caso de pretérminos extremos, edad gestacional inferior a 28 semanas, y con peso inferior a 1 kg⁶.

En ambos aspectos, la paciente está en el límite de los criterios de riesgo. La paciente precisó de reanimación cardiopulmonar al nacer. Esta maniobra se realiza hasta en el 80% de los partos en niños prematuros⁷.

El neonato prematuro presenta un 85% de agua corporal (75% en neonato a término), menor concentración de proteínas plasmáticas y menor afinidad de éstas a fármacos y metabolitos; además, puede presentarse competición en la unión con la bilirrubina. En el metabolismo hepático del neonato las reacciones fase 2 no son activas al nacimiento y se adquieren paulatinamente a lo largo de los seis primeros meses. La filtración glomerular va aumentando en los primeros días, 1 ml/min/m² los 4 primeros días que va aumentando hasta 22 ml/min/m² a partir de los 14 días⁸.



Las infecciones en el canal del parto son una causa potencial de los partos prematuros. El crecimiento bacteriano de ciertos microorganismos puede proceder de la flora habitual o de infecciones subclínicas hasta el momento del parto. Esta infección puede generar una corioamnionitis; hasta en el 65% de los partos prematuros se detectan signos de inflamación en la placenta. La acción fosfolipasa de los propios gérmenes genera un aumento de las prostaglandinas que desencadenan la inflamación y la inducción del parto⁹.

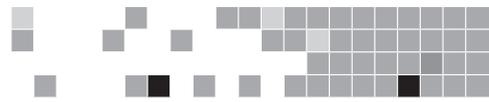
Los organismos causantes de este proceso son principalmente *E. Coli*, *Streptococcus* grupo B, *H. Influenzae* y *L. monocytogenes* entre otros. Una práctica de prevención es la realización de un cultivo de la flora vaginal en la semana 35 de gestación. Estableciendo un posible inicio de profilaxis de la madre en caso de estudio de colonización por *Streptococcus* grupo B en recto y vagina sobre la semana 35 de gestación⁸.

En caso de corioamnionitis, el neonato se puede infectar durante el nacimiento, de ahí la importancia de administrar un antibiótico intravenoso a la madre durante el parto. A su vez, el neonato recibe terapia antiinfecciosa como profilaxis de infecciones de transmisión vertical. Entre los nacidos a pretérmino la consecuencia clínica de estas infecciones es la sepsis y el fallo multiorgánico. La profilaxis antiinfecciosa ha cobrado así gran importancia para estos pacientes⁹.

Durante su tratamiento, se han utilizado diferentes antibióticos; las pautas se prescribieron de acuerdo a las recomendaciones generales, así como a las condiciones individuales de la paciente. Los antibióticos administrados fueron gentamicina y vancomicina, además de ampicilina tras el parto. La incidencia de errores de medicación en los pacientes es un tema de evidente importancia. En el caso de los pacientes pediátricos, la incidencia de errores de medicación se incrementa; dentro de la Pediatría las mayores tasas de errores de medicación se encuentran en los pacientes neonatos, Unidades de Cuidados Intensivos y las Urgencias. En este caso ocurrió un error de medicación en la administración de la medicación¹⁰.

Problemas farmacoterapéuticos

Problema médico	Objetivo Farmacéutico
Prematuridad Parénquima Pulmonar	
Profilaxis de Infección	Monitorización gentamicina
Tratamiento de Infección	Optimización de Posología
Tratamiento de Infección	Monitorización vancomicina
	Optimización de Posología



Día	Creat mg/dL	Urea mg/dL	PCR g/dL	Leu (x1000/ ml)	Neu (x1000/ ml)	ALT U/L	AST U/L	Plag (x1000/ mcl)	Genta Mg/L	Vanco
+1	Parto									
+2	1,23		1,08	5,83	1,52			96		
+3	1,54	49,4	0,72	9,25	3,37	67	9		1,6 v	
+3									12,1 p	
+4			0,32	13,96				87		
+5									2,4	
+6	1,93		2,27	12,0				62		
+7										
+8	2,20									0
+9	2,19	107	2,62	10,33	60%			65		8,05
+10	1,37	88,9	0,95							

Método SOAP

SOAP 1. Objetivo farmacéutico

Monitorización de gentamicina, optimización posológica.

Subjetivo

(No procede)

Objetivo

Paciente recién nacido pretérmino

Profilaxis antibiótica por riesgo de infección vertical en parto

Niveles de gentamicina:

- Día +3: 1,6 mg/L valle
12,1 mg/L pico
- Día +5: 2,4 mg/L valle adelantado

Análisis

Tras el parto se administró gentamicina y ampicilina como profilaxis.

La dosis de gentamicina, 3 mg/48 h, cercana a la recomendada en LexiCom pediátrico¹¹ que recomienda 3,5 mg/kg/48 h en neonatos prematuros.

Tras obtener el primer valle en el hospital, se administra la segunda dosis y se realiza la determinación de la concentración pico. La dosis administrada es de 5 mg/48 h, coincidente a la recomendada en el manual Neofax¹². En Farmacia se detecta paciente en tratamiento con gentamicina al recibir ambas muestras.

Se observa que ambos niveles son supraterapéuticos, niveles objetivo inferiores a 1 mg/L para el valle y de entre 7-12 mg/L para el pico, según las recomendaciones del manual Neofax¹². Se utiliza el aplicativo PKS® para poder prever una posible nueva pauta y la hora de muestreo de un posible valle adelantado.



Resultados simulación			
Niveles de Gentamicina			Parámetros Farmacocinéticos
	SDC	PKS	Vc: 0,47 L
D +3 valle	1,6 mg/L	1,5 mg/L	CI T:0,0142 L/h
D +3 pico	12,1 mg/L	11,8 mg/L	t _{1/2} : 23 h

Niveles de Gentamicina		
	SDC	PKS
D +5 valle*	2,4 mg/L	3,12 mg/L
D +5 valle	∅	1,80 mg/L

▪ valle adelantado 7 h

SDC: Nivel en el Paciente, PKS: Niveles estimados en pks,

Vc: Volumen Central, CI T: Aclaramiento Total, t_{1/2}: Vida Media

Plan

Al detectar los niveles supratrapéuticos tras haber sido administrada la segunda dosis, se acuerda realizar un valle adelantado, previo a la siguiente administración.

Tras analizar el nivel obtenido en el valle adelantado, se recomienda suspender pauta actual (3 mg/48 h) y reiniciar al día siguiente a las 14:00 con una nueva pauta de 4 mg/72 h. Previo a la administración de la siguiente dosis, se recomienda obtener un nivel para evaluar de nuevo la posología.

116

CASOS CLÍNICOS

SOAP 2. Objetivo farmacéutico

Monitorización de vancomicina, optimización posológica

Subjetivo

(No procede)

Objetivo

Paciente recién nacido pretérmino.

Profilaxis antibiótica por riesgo de infección vertical en parto con amikacina y gentamicina.

Inicio de tratamiento de infección con vancomicina día + 7.

Niveles de vancomicina:

- Día +8: 0 mg/L
- Día +9: 8,05 mg/L

Análisis

Por sospecha de infección resistente al tratamiento administrado (amikacina y gentamicina) se inicia tratamiento con vancomicina. Dosis inicial de 10 mg/18h de acuerdo con el manual Neofax¹². Tras la administración de la primera dosis se realiza una determinación del valle terapéutico. La determinación es negativa. Se administra una nueva dosis y se realiza una nueva determinación.

La segunda determinación es satisfactoria y se hace la simulación con el aplicativo.



Niveles de Vancomicina		Parámetros Farmacocinéticos
		Vc: 0,214 L
	SDC	Vdss: 0,7 L
D +7 valle	0 mg/L	CI T:0,0497 L/h
D +8 valle	8,05 mg/L	t _{1/2} : 16,4 h

Estimación de dosis		
Pauta	Conc. Pico	Conc. Valle
10 mg/24h	29 mg/L	7,01 mg/L
8 mg/18h	27 mg/L	8,68 mg/L

Plan

La primera determinación se asocia a un error de administración de la vancomicina pese a estar firmado por Enfermería. Se acuerda administrar una segunda dosis y realizar una nueva determinación al día siguiente a primera hora, valle adelantado 4-5 horas. En otro paciente se podría valorar una segunda determinación pero, al tratarse de un neonato, se confía en la hipótesis de la no administración y se espera a la siguiente toma de muestra.

La obtención de un valor correcto confirma el error de administración. Se analizan los datos en el aplicativo con el fin de obtener posología óptima de vancomicina en la paciente. Tras evaluar dos posibles pautas, se recomienda continuar tratamiento con vancomicina con la pauta 8 mg/18h, pues consigue un valle estimado más elevado respecto a la pauta 10 mg/24h.

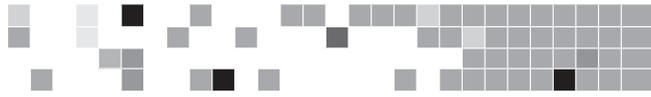
Bibliografía

- Murphy JE, editor. Clinical Pharmacokinetics Pocket Reference, Ed. ASHP. Chapter 3, Chapter 19. 2005.
- Ficha Técnica Vancomicina y Gentamicina. Disponible en: www.aemps.es
- Touw DJ, Westerman EM, Sprif AJ, Therapeutic Drug Monitoring of Aminoglycosides in Neonates, Clinical Pharmacokinetics 2009, 48 (2) 71-88.
- Grimsley C, Thomson AH. Pharmacokinetics and dose requirements of vancomycin in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1999 Nov;81(3):F221-7.
- Hale LS, Durham CR. A simple, weight-based, extended-interval gentamicin dosage protocol for neonates. Am J Health Syst Pharm. 2005 Aug 1;62(15):1613-6.
- Lee KG, Choherty JP. Identificación del recién nacido de alto riesgo y valoración de la edad gestacional, prematuridad, hipermadurez, peso elevado y bajo peso para su edad gestacional. En: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR, editores. Manual de Cuidados Neonatales. 4ª Ed. Barcelona: Masson SA; 2005. p. 50-66.
- Iriondo Sanz M, Burón Martínez E, Thió Lluch M, Aguayo Maldonado J, Salguero García E, Fernández Lorenzo JR. Reanimación neonatal. En: Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología. 2008. p. 111-125. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-neonatologia>
- Rellan Rodríguez S, Garcia de Ribera C, Aragón Garcia MP. El Recién Nacido Prematuro. En: Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP Neonatología. 2008. p. 68-77. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-neonatologia>
- Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. Lancet. 2008 Jan 12;371(9607):164-75.
- Miller MR, Robinson KA, Lubomski LH, Rinke ML, Pronovost PJ. Medication errors in paediatric care: a systematic review of epidemiology and an evaluation of evidence supporting reduction strategy recommendations. Qual Saf Health Care. 2007 Apr;16(2):116-26.
- LexiComp Pediatric Dosage Handbook.
- Neofax Handbook, 2007.



9 CASO CLÍNICO

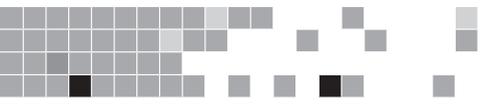
Casos Clínicos
RESIDENTES DE FARMACIA HOSPITALARIA



Dermatitis del sofá

Autores: Isabel Sánchez Quiles
J.C. Titos Arcos
Revisor: Alberto Espuny Miró

**Hospital General
Universitario Morales Meseguer**





9

CASO CLÍNICO

Dermatitis del sofá

Introducción

La piel en términos de peso es el órgano más grande del cuerpo (2,5 a 4 Kg). Separa nuestro organismo del mundo exterior, siendo sus principales funciones: protección frente a bacterias y virus, regulación de la temperatura corporal y ayuda a la percepción del mundo externo (frío/calor, humedad/sequedad, etc.).

Múltiples causas pueden atacarla, lo que se traduce en signos clínicos como eccemas, dermatitis, ampollas, erupciones, enrojecimiento, ronchas, ardor, etc. Cabe destacar la inespecificidad entre factor causante y síntoma, de ahí lo complejo a la hora de diagnosticar.

La *dermatitis de contacto* es una erupción o irritación localizada de la piel causada por el contacto de una sustancia exterior. Se acompaña de inflamación tanto en la epidermis (la capa más superficial de la piel) como en la dermis exterior (la capa por debajo de la epidermis)¹. Lo habitual es que cuando la piel deja de estar en contacto con el alérgeno o sustancia irritante los síntomas desaparezcan en unos días², pero a veces no desaparecen ni se aprecia mejoría, pasando a denominarse *dermatitis de contacto crónica*.



Muchas de las dermatitis afectan a las manos (20-35%) y suelen estar relacionadas con el lugar de trabajo (75%)³.

Las causas más frecuentes de dermatitis de contacto son: cosméticos, compuestos metálicos (joyas), plantas, fármacos y compuestos químicos utilizados en la fabricación de prendas de vestir¹.

Los efectos de la dermatitis por contacto varían entre un enrojecimiento leve y pasajero y una inflamación grave con formación de ampollas¹.

Los medicamentos usados normalmente en el tratamiento de las dermatitis son los corticoides (ej. betametasona, dexametasona), antihistamínicos (ej. clemastina), antisépticos (ej. permanganato potásico, septamida) y/o antibióticos (ej. ácido fusídico), aunque la medida principal es la de detectar el alérgeno para evitar que continúe el contacto con éste¹.

Motivo de ingreso

Varón de 45 años. En mayo de 2007 acude a consulta de Dermatología por presentar lesiones eczematosas en nalgas, espalda y parte posterior de las piernas de dos meses de evolución (Figura 1). Sin antecedentes personales de interés ni alergias conocidas a fármacos.

122

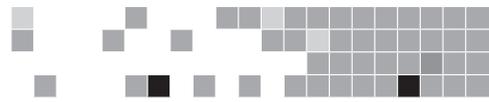
CASOS CLÍNICOS



Figura 1. Dermatitis de contacto en nalgas y espalda

Caso Clínico

El paciente fue tratado con corticoides, a los cuales no respondió. Fue sometido a pruebas epicutáneas con batería estándar y batería de colas, plásticos e isocianatos y pruebas epicutáneas con níquel, cromo y cazoletas de "finn chamber". Pruebas cuyo resultado fue negativo, demostrándose que ninguno era el agente causal.



A raíz de varios casos publicados sobre dermatitis por sofás importados desde China en Finlandia⁴ y posteriormente en EE.UU.⁵ se identificó como posible causante de la clínica de nuestro paciente al dimetilfumarato (DMF). El DMF es un éster del ácido fumárico antiguamente usado por vía oral en el tratamiento de la psoriasis⁶ y del que se descartó su uso por vía tópica por su poder irritante y sensibilizador⁷. Actualmente está siendo utilizado en los pliegues de algunos sillones para evitar el enmohecimiento del material durante su transporte.

El DMF no se detecta por técnicas habituales de laboratorio, con lo que el diagnóstico por parte de dermatólogos y alergólogos es complicado.

El paciente había comprado poco tiempo antes de empezar los síntomas un sofá y, ante la coincidencia de que su mujer también presentaba lesiones y clínica respiratoria, con disnea y sibilancias, potenció la sospecha de que éste fuera la causa de la dermatitis. Se retiraron los sofás y a los días los síntomas clínicos del paciente mejoraron.

A raíz de la sospecha de este nuevo alérgeno como responsable de la dermatitis, se elaboraron en el Servicio de Farmacia soluciones de DMF del 0,01% al 0,00001% para confirmar el diagnóstico a través de pruebas epicutáneas.

Para la obtención de los parches de DMF se elaboró una solución madre de DMF de 100 mg en 100 mL de API (solución A: 0,1%), de la cual se fueron haciendo diluciones (Solución B: 1 mL solución A en 10 mL de API = 0,01%, solución C: 1 mL solución B en 10 mL de API = 0,001%, solución D: 1 mL solución C en 10 mL de API = 0,0001% y solución E: 1 mL solución D en 10 mL de API = 0,00001%).

El origen de la dermatitis fue detectado tras obtener resultado positivo frente a la solución 0,001% a las 72 horas frente a 5 controles negativos.

Conclusiones

Estamos ante un nuevo y potente alérgeno, de mecanismo desconocido, con un alto potencial de sensibilización capaz de producir lesiones eczematosas severas y posibles complicaciones respiratorias.

Estos datos han sido publicados en la revista Allergy: Mercader P, Serra-Baldrich E, Alomar A. Contact dermatitis to dimethylfumurate in armchairs. Allergy. 2009 May;64(5):818-9.



Bibliografía

1. Manual Merck. Enfermedades de la piel. Dermatitis, 2005 (www.msd.es/publicaciones/mmerck_hogar/sección_18/sección_18_194.html).
2. Dermnet NZ. Allergic Contact Dermatitis, 1997. (http://dermnetnz.org/dermatitis/contact_allergy.html).
3. American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI). La dermatitis puede tener muchas causas, 2008. (<http://www.harthosp.org/heathLibrary/News/HealthDayNewaSpanish/default.aspx?chunkid=407591>).
4. Rantanen T. The cause of the Chinese sofa/chair dermatitis epidemic is likely to be contact allergy to dimethylfumarate, a novel potent contact sensitizer. *Br J Dermatol.* 2008 Jul;159(1):218-21.
5. Coulson I, Williams J, Windhoven S. *Minerva. BMJ.* 2008;336:104.
6. Rostami Yazdi M, Mrowietz U. Fumaric acid esters. *Clin Dermatol.* 2008 Sep-Oct;26(5):522-6.
7. de Haan P, von Blomberg-van der Flier BM, de Groot J, Nieboer C, Bruynzeel DP. The risk of sensitization and contact urticaria upon topical application of fumaric acid derivatives. *Dermatology.* 1994;188(2):126-30.



