

ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN CASOS CLÍNICOS

Desde la perspectiva
de las Guías de Práctica Clínica

RESIDENTES DE FARMACIA HOSPITALARIA
REGIÓN DE CASTILLA LA MANCHA



Acreditado por:



Sociedad Española de
Farmacia Hospitalaria

N.º 2: PATOLOGÍA INFECCIOSA

SERVICIO DE FARMACIA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GUADALAJARA



Edita: Iberoprinter

ISBN: 978-84-616-8833-3

Depósito Legal: S. 102-2014

**ATENCIÓN FARMACÉUTICA
EN CASOS CLÍNICOS**

Nº 2: PATOLOGÍA INFECCIOSA

Coordinado por:

Estrella Díaz Gómez
Alicia Lázaro López
Ana Horta Hernández

Servicio de Farmacia
Hospital Universitario de Guadalajara

ÍNDICE

N.º 2: PATOLOGÍA INFECCIOSA

Meningitis bacteriana..... 7

Autores: Piedad López Sánchez, Elena Jerez Fernández, Elisa Zamora Ferrer.
Revisor: María del Carmen Conde García. Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan.

Endoftalmitis..... 25

Autores: Belén María Muñoz- Cejudo, Ana Isabel Fernández- Marchante, María Teresa Franco-Sereno.
Revisor: Raúl Pérez Serrano. Hospital General Universitario de Ciudad Real.

Infecciones protésicas osteoarticulares 43

Autores: Esther Domingo Chiva, Nuria Monteagudo Martínez
Revisor: María Rosa Garrigues Sebastián. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Osteomielitis infecciosa 55

Autores: Ana Ramírez Córcoles, Gregorio Romero Candel
Revisor: María Rosa Garrigues Sebastián. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Infección del tracto urinario en el anciano 67

Autores: Cristina Blázquez Romero, Sara Ibáñez García, Alberto Martín Siguero
Revisor: Raúl Pérez Serrano. Hospital General Universitario de Ciudad Real.

Bacteriemia asociada a catéter venoso central 83

Autores: Francisco Apolo Carvajal, Cristina Bustos Morell y Nuria Labrador Andújar.
Revisor: Araceli Fernández-Corada Sánchez. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

Infección en el paciente hematológico..... 97

Autores: Diana Barreira Hernández, María Mejía Recuero, Lidia Recuero Galve.
Revisor: Lidia Martínez Valdivieso. Hospital Virgen de La Luz. Cuenca.

Infección en el paciente oncológico..... 113

Autores: María Sánchez de Castro, Noelia Moreno Nieto, María Blanco Crespo, Mónica Gasanz Garicoechea

Revisor: Paula de Juan-García Torres, Inés García Castro. Hospital Universitario de Guadalajara.

Infección por virus de la hepatitis C..... 133

Autores: M^a Carmen Rodríguez Samper, Beatriz Bonaga Serrano, Sergio Plata Paniagua

Revisor: María Rosa Garrigues Sebastián. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

VIH y mujer fértil..... 151

Autores: Alejandro Marcos de La Torre, Guadalupe Sevilla Santos, Estrella Díaz Gómez.

Revisor: Alicia Lázaro López. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara.

Infección por virus de la hepatitis B..... 169

Autores: Beatriz Casamayor Lázaro, Dolores Iturgoyen Fuentes.

Revisor: Beatriz González Joga. Hospital Ntra. Sra. del Prado. Talavera de la Reina, Toledo.

Meningitis bacteriana

Autores: Piedad López Sánchez, Elena Jerez Fernández, Elisa Zamora Ferrer.

Revisor: María del Carmen Conde García.

Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan.

1. INTRODUCCIÓN

La meningitis bacteriana aguda (MBA) es un proceso inflamatorio que afecta a las meninges y al líquido cefalorraquídeo (LCR) desencadenado por una infección bacteriana.

Su incidencia anual estimada en el mundo occidental es de 2 a 5 casos por cada 100.000 habitantes y se sitúa dentro de las 10 causas de muerte relacionada con infección a nivel mundial¹. El 80% de los casos de MBA ocurre en la infancia, especialmente en los niños menores de 10 años².

1.1. Etiología

Los microorganismos causales más frecuentes son *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. La presencia de este último prácticamente ha desaparecido en los países desarrollados, gracias al uso generalizado de la vacuna de polisacárido conjugado. Las bacterias más frecuentes en el periodo neonatal son *Streptococcus agalactiae* (en relación con la colonización materna en el canal del parto), *Escherichia coli* y *Listeria monocytogenes*.

N. meningitidis es la única bacteria que puede causar epidemias de meningitis, por lo que la infección meningocócica es considerada una enfermedad de declaración obligatoria (EDO). La transmisión se produce a través del contacto con las secreciones nasofaríngeas y produce petequias características. Entre el 10-15% de la población es portador asintomático, por lo que la vacunación juega un papel clave en su prevención³.

Según la Organización Mundial de la Salud, actualmente la carga más alta de meningitis meningocócica se debe a epidemias cíclicas que ocurren en el *cinturón de meningitis africano*⁴. En España existe una situación de endemia con picos ocasionales. En 2011 fueron declarados 573 casos⁵.

1.2. Patogenia

La MBA va precedida de la colonización de la nasofaringe por las bacterias, desde donde pasan, a través de la sangre o por soluciones de continuidad, al sistema nervioso central (SNC). Se desencadena una respuesta inflamatoria mediada por citoquinas, que aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) con lesión del endotelio capilar y necrosis tisular, eleva la presión intracraneal y da lugar a edema cerebral, hipoxia, isquemia y lesión de las estructuras parenquimatosas y vasculares cerebrales².

1.3. Clínica

Las manifestaciones clínicas varían en función de la edad y de la duración de la enfermedad, siendo más inespecíficas cuanto menor es la edad del paciente.

El *síndrome meníngeo* se caracteriza por la triada clásica: fiebre, rigidez de nuca (que puede ir acompañada de los signos de irritación meníngea de Kernig y Brudzinsky) y alteración del nivel de conciencia. Los adultos presentan al menos dos de los síntomas y en el caso de los niños, suelen aparecer de forma temprana síntomas inespecíficos como vómitos, irritabilidad y rechazo de tomas¹. Las convulsiones, que se asocian con peor pronóstico, están presentes en el 20-30% de los niños con MBA, sobre todo por *S.pneumoniae* y *H.influenzae*.

1.4. Diagnóstico

El abordaje diagnóstico inicial debe incluir anamnesis y exploración física. Hay que descartar patologías del SNC y buscar posibles focos de infección que orienten la etiología.

Ante la sospecha clínica de meningitis se debe realizar una analítica general, hemocultivos y análisis del LCR. La punción lumbar (PL) debe realizarse inmediatamente para determinar si la fórmula del LCR es consistente con la clínica de meningitis. Si hay sospecha de elevación de la presión intracraneal, absceso cerebral o alteraciones de la coagulación, la PL estará contraindicada y se realizará un TAC craneal⁶. En ningún caso la realización de la PL será motivo de retraso del inicio del tratamiento.

Interpretación de los resultados analíticos:

- Analítica general: Habitualmente aparece leucocitosis con neutrofilia y aumento de reactantes de fase aguda, como son: procalcitonina (si > 4h de evolución); PCR (si > 6-8h de evolución) y VSG (si > 24h de evolución). Es conveniente solicitar un ionograma para detectar la presencia de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), que es una complicación típica de la MBA.

- **Hemocultivos:** deben obtenerse antes de la administración del tratamiento. El resultado es positivo en un 56% de las ocasiones para meningitis neumocócicas y en un 40% para las meningocócicas².
- **Análisis del LCR:** En MBA se aprecia una presión de salida elevada y un aspecto turbio o claramente purulento. En el estudio citoquímico aparece leucocitosis con predominio de polimorfonucleares (PMN), elevación de proteínas e hipoglucorraquia. El análisis microbiológico del LCR consiste en la realización de tinción de Gram y cultivos. La probabilidad de visualizar las bacterias en la tinción de Gram se correlaciona con la concentración de microorganismo y con el agente causal en concreto. Se obtienen resultados positivos en el 90% de los casos de *S. pneumoniae*, 86% de *N. meningitidis*, 50% de casos por bacilos Gram negativos y en un tercio de los casos de meningitis por *L. monocytogenes*⁶.

Tabla 1. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL SEGÚN LAS CARACTERÍSTICAS DEL LCR ¹				
	LCR Normal	Meningitis bacteriana aguda	Meningitis viral	Meningitis crónica (Meningitis tuberculosa)
Aspecto	Claro	Turbio, purulento	Claro	Claro
Presión de salida (mm H ₂ O)	180	Alta (>180)	Alta (>180)	Alta (>180)
Leucocitos (células/mm ³)	0-5	1.000-10.000	5-1.000	25-500
Neutrófilos (%)	0-15	>60	<20	<50
Proteínas (g/l)	0.15-0.5	Altas (>0.5)	Normales o Bajas (<0.1)	Altas (>0.5)
Glucosa (mM)	2.5-4.5	Baja (<2.5)	Normal (2.5-4.5)	Baja (<2.5)
Ratio de Glucosa en LCR/Sangre	0.6	Bajo (<0.3)	>0.5	<0.5

La antibioterapia oral previa a la PL dificulta el diagnóstico etiológico al negativizar la tinción de Gram y los cultivos. Sin embargo, no modifica las características citoquímicas del LCR. En estos pacientes resultan útiles otras técnicas como la detección rápida de antígenos capsulares y la PCR de agentes causales más frecuentes.

2. TRATAMIENTO

2.1. Manejo inicial del paciente

La MBA es una urgencia neurológica que exige un tratamiento urgente y eficaz debido a la gran tasa de morbilidad y mortalidad que supone. El tratamiento comprende la administración de antibióticos y de otras medidas de soporte⁷⁸

Antes de comenzar el tratamiento antibiótico hay que orientar la etiología. Los datos más importantes a tener en cuenta son^{2,7}

- Los antecedentes epidemiológicos que puedan orientar a enfermedad meningocócica.
- La administración de tratamiento antibiótico que pudiera negativizar los cultivos.
- Los focos primarios de infección (otitis media aguda, antecedentes de traumatismo craneal o facial) que puedan orientar a meningitis neumocócica.
- Focalidad neurológica.
- Cumplimiento del calendario de vacunación infantil.

La terapia antibiótica debe instaurarse tras una correcta valoración clínica del paciente, la extracción de hemocultivos, la toma de cultivos de posibles focos de origen y la realización de una tinción de Gram del LCR. En casos muy graves, se administrará manitol y dexametasona y a continuación se procederá al inicio de la primera dosis de antibiótico^{2,6,78}.

2.2. Tratamiento antibiótico

2.2.1. Objetivo

El objetivo del tratamiento antibiótico es esterilizar rápidamente el LCR utilizando antibióticos con rápida actividad bactericida.

Es condición imprescindible que la concentración del antibiótico en el LCR sea superior a la concentración mínima bactericida (CMB). Si por las características farmacocinéticas de los antibióticos no se consigue una CMB adecuada mediante su administración sistémica, se puede plantear la instilación directa por vía intraventricular o intratecal.

La dosificación antibiótica inicial debe ser mantenida a lo largo de todo el tratamiento, sin disminuir la dosis cuando el paciente mejora, ya que a medida que se normaliza la BHE, la penetración del antibiótico en el LCR disminuye⁷.

2.2.2. Tratamiento empírico y dirigido

El tratamiento antibiótico empírico se debe instaurar lo antes posible en base al conocimiento de los microorganismos causales más frecuentes según el grupo de edad y teniendo en cuenta el patrón de resistencias locales (Tabla 2):

- **Prematuros y neonatos:** la infección suele adquirirse durante el parto por *S. agalactiae*. El tratamiento de elección es ampicilina más una cefalosporina de 3ª generación o con un aminoglucósido.
- **Niños y adolescentes:** la infección suele estar causada por *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*. El tratamiento de primera línea es vancomicina más una cefalosporina de 3º generación.
- **Adultos:** el tratamiento de elección es vancomicina más una cefalosporina de 3º generación. En mayores de 50 años, se debe cubrir *L. Monocytogenes*, añadiendo ampicilina al tratamiento anterior.

En pacientes alérgicos a penicilina el tratamiento recomendado es vancomicina más rifampicina y levofloxacino.

Una vez determinado el agente etiológico responsable y con el resultado del antibiograma, debe adecuarse el tratamiento antibiótico (Tabla 3).

Tabla 2: TRATAMIENTO EMPIRICO ANTIOTERAPICO^{6, 7, 9, 10}

TIPO DE PACIENTE	BACTERIAS MÁS COMUNES	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO MAS ADECUADO	TRATAMIENTO EN ALERGIA A PENICILINA
Edad< 1 mes	<i>S. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>L. Monocytogenes</i> , <i>Klebsiella sp.</i>	Ampicilina + cefotaxima/ aminoglucósido	
Edad 1-23 meses	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E. Coli</i>	Vancomicina + cefalosporina de 3º generación	Vancomicina + rifampicina + levofloxacino
Edad 2-50 años	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>	Vancomicina + cefalosporina de 3º generación	
Edad> 50 años	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , bacilos aerobios Gram positivos	Vancomicina + cefalosporina de 3º generación +ampicilina	
Fractura base del craneo	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Streptococos grupo A b-hemolíticos</i>	Vancomicina + cefalosporina de 3º generación	
Traumatismos penetrantes de cabeza	<i>S. aureus</i> , <i>Staphilococos coagulasa negativos</i> (sobre todo <i>P. auriginosa</i>)	Vancomicina + cefepime/ceftazidima/meropenem	Aztreonam + linezolid / vancomicina
Postneurocirugia	Bacilos aerobios Gram negativos, <i>S. aureus</i> , <i>Staphilococos coagulasa negativos</i>	Vancomicina + cefepime/ceftazidima/meropenem	
CSF shunt	Bacilos aerobios Gram negativos, <i>S. aureus</i> , <i>Staphilococos coagulasa negativos</i> , <i>P. acnes</i>	Vancomicina + cefepime/ceftazidima/meropenem	Vancomicina + rifampicina + levofloxacino
Inmunodeprimidos		Vancomicina + cefepime + ampicilina	Aztreonam + cotrimoxazol + linezolid / vancomicina
Esplenectomizado	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i>	Ceftriaxona / Cefotaxima + vancomicina	Vancomicina + rifampicina + levofloxacino
Fístula de LCR	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	Ceftriaxona / Cefotaxima + vancomicina	Aztreonam + linezolid / vancomicina

Tabla 3. TRATAMIENTO DIRIGIDO^{37M}

MICROORGANISMO	TRATAMIENTO 1º LINEA	TRATAMIENTO ALTERNATIVO (EN ALERGI A PENICILINA)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilina G/Cefalosporina de 3º generación (+ vancomicina*)	Vancomicina + rifampicina o meropenem/fluorquinolona
<i>Neisseria meningitidis</i>	Cefalosporina de 3º generación o ampicilina/penicilina G	Cloranfenicol, aztreonam, fluoroquinolona
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina + gentamicina/penicilina G	Trimetoprim-sulfametoxazol/meropenem
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Ampicilina/penicilina G + gentamicina	Cefalosporinas de 3º generación/ vancomicina
<i>Haemophilus influenzae</i>	Cefalosporina de 3º generación o ampicilina	Cloranfenicol, meropenem, fluoroquinolona, aztreonam
<i>Escherichia coli</i>	Cefalosporina de 3º generación/ meropenem	Meropenem, aztreonam, fluoroquinolona, trimetoprim-sulfametoxazol
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidima/Cefepime + tobramicina/amikacina o meropenem	Aztreonam + tobramicina/ciprofloxacino/oxifloxacino
<i>Staphylococcus aureus</i>	Cloxacilina/Vancomicina** (+ rifampicina/cotrimoxazol/quinolona)	Vancomicina (+ rifampicina / cotrimoxazol)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Vancomicina	Vancomicina / Linezolid
<i>Enterococcus sp.</i>	Cefalosporinas de 3º generación	Meropenem
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Meropenem + amikacina	Meropenem + colistina
<i>Enterobacter sp.</i>	Meropenem	Meropenem
<i>Serratia</i> -BGNs (BLEES)	Meropenem	Meropenem
<i>Bacteroides sp.</i>	Metronidazol	Metronidazol
<i>Streptococcus viridans</i>	Cefalosporina de 3º generación	Vancomicina
<i>Enterococcus faecalis</i>	Ampicilina + gentamicina	Meropenem
<i>Bacilos Gram negativos</i>	Meropenem	Meropenem

* Mantener vancomicina en infecciones por *S. pneumoniae* con CMI para cefotaxima mayor o igual a 2 mcg/ml.

** Vancomicina en SARM.

2.2.3. Dosificación de antibióticos

La dosificación de los antibióticos utilizados en meningitis bacteriana se calcula por peso corporal del paciente (Tabla 4).

Tabla 4. DOSIFICACIÓN INTRAVENOSA ^{6,7,9,11}					DOSIS INTRAVEN- TRICULAR
ANTIBIÓTICO	0-7 MESES	8-28 MESES	NIÑOS	ADULTOS	
AMIKACINA	7,5-10 mg/kg/12h	10 mg/kg/8h	5-10 mg/kg/8h	5 mg/kg/8h	10-30 mg/día
AMPICILINA	50 mg/kg/8h	50 mg/kg/6-8h	75 mg/kg/6h	40-50 mg/kg/4h	-
AZTREONAM	SD	SD	25-50 mg/kg/6- 8h	2 g/6-8h	-
CEFEPIME	50 mg/kg/8h	50 mg/kg/8h	50 mg/kg/8h	2 g/8h	-
CEFOTAXIMA	50-100 mg/kg/8-12h	50 mg/kg/6-8h	75 mg/kg/6-8h	50 mg/kg/6h	-
CEFTAZIDIMA	50-100 mg/kg/8-12h	50 mg/kg/8h	50 mg/kg/8h	2 g/8h	-
CEFTRIAXONA	NR	NR	100 mg/kg/24h	50-100 mg/kg/24h	-
CLORANFENICOL	25 mg/kg/24h	25 mg/kg/12- 24h	20-50 mg/kg/6h	1 g/6h	-
CIPROFLOXACINO	C	C	C	400-600 mg/8- 12h	-
GENTAMICINA	2,5 mg/kg/12h	2,5 mg/kg/8h	2,5 mg/kg/8h	5 mg/kg/24h*	5-10 mg/día
MEROPENEM	40 mg/kg/8h	40 mg/kg/8h	40 mg/kg/8h	2 g/8h	-
MOXIFLOXACINO	C	C	C	400 mg/24h	-
PENICILINA G	0,075 mU/kg/12h	0,05 mU/kg/6- 8h	0,6-0,075 mU/kg/4-6h	4 mU/kg/4h	-
RIFAMPICINA	10 mg/kg/12h	5-10 mg/kg/12h	5-10 mg/kg /12-24h	600 mg/24h	-
TOBRAMICINA	2,5 mg/kg/12h	2,5 mg/kg/8h	2,5 mg/kg/8h	5 mg/kg/24h o en 3 dosis	5-10 mg/día
TRIMETOPRIM- SULFAMETOXAZOL	C	NR	5 mg/kg/6-12h*	320/1600 mg/6- 8h	-
VANCOMICINA	10 mg/kg/8-12h	10 mg/kg/6-8h	15 mg/kg/6h	15 mg/kg/ 8-12h	5-20 mg/día
POLIMIXINA B	-	-	-	-	5 mg/día
COLISTINA	-	-	-	1,25-2,5 mg/kg/6h	10 mg/día
TEICOPLANINA	-	-	-	-	5-40 mg/día

SD: Sin datos para meningitis bacteriana. NR: No recomendado. C: Contraindicado.

*En mayores de 3 años.

2.2.4. Duración del tratamiento antibiótico

La duración del tratamiento antibiótico se establecerá en función del microorganismo implicado (Tabla 5).

Tabla 5. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO⁷¹¹	
Bacteria	Días
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10-14*
<i>Neisseria meningitidis</i>	5-7
<i>Listeria monocytogenes</i>	14-21
<i>Streptococcus agalactiae</i>	10-14
<i>Haemophilus influenzae</i>	7-10
<i>Escherichia coli</i>	21
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21
<i>Staphylococcus aureus</i>	14
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	14
<i>Acinetobacter baumannii</i>	21
<i>Enterobacter sp.</i>	21
<i>Serratia sp. (BLEES)</i>	21
<i>Bacteroides sp.</i>	21
<i>Streptococcus viridans</i>	7-10
<i>Enterococcus faecalis</i>	14-21
<i>Bacilos Gram negativo</i>	21
Cultivo negativo pero CSF pleocitosis	7

* CMI penicilina < 0,1 à 10 días; CMI penicilina < 0,1 à 14 días

2.3. Terapia adyuvante

Tras el inicio del tratamiento antibiótico se produce lisis bacteriana que aumenta la inflamación meníngea, agravando el cuadro neurológico. La administración de dexametasona, manitol y anticonvulsivantes ayuda a prevenir esta respuesta inflamatoria^{6,7}

2.3.1. Tratamiento de la hipertensión intracraneal y de la inflamación

DEXAMETASONA: su acción es rápida, duradera y con buena penetración en el LCR. Disminuye el edema cerebral y la presión intracraneal⁸. En los niños se utiliza la dosis de 0,6mg/kg/día, cada 6-12 horas. En el adulto entre 8-10 mg cada 6h. La duración del tratamiento es entre 2 y 4 días^{7,11}.

MANITOL: su acción es prácticamente inmediata y dura algunas horas. Se recomienda una dosis única de 1g/kg por vía intravenosa en 10-15 minutos. Está contraindicado si existe inestabilidad hemodinámica o shock séptico^{7,11}.

En la práctica, una vez determinada la presión de salida del LCR y constatado su carácter purulento, se administrará la primera dosis de dexametasona y se iniciará la perfusión de manitol. A continuación, la primera dosis de antibiótico.

Si a pesar de estas medidas persiste una hipertensión intracraneal > 20 mm Hg, puede iniciarse perfusión continua de tiopental y, en último término, puede colocarse una ventriculostomía para drenaje intermitente del LCR¹¹

2.3.2 Profilaxis anticonvulsivante^{6,7}

Está recomendado realizar profilaxis:

- en todos los adultos con meningitis neumocócica,
- en los pacientes con meningitis de otras etiologías que presenten antecedentes convulsivos o lesiones cerebrales previas de origen traumático o vascular,
- en pacientes en los que las convulsiones aumenten mucho su morbilidad (Ej. ancianos o enfermos con insuficiencia respiratoria crónica).

Se administra fenitoína sódica por vía intravenosa a dosis inicial de 18 mg/kg, que se continúa, 24 horas más tarde, con la dosis habitual de mantenimiento de 2 mg/kg/8h horas por vía intravenosa u oral, y se mantiene durante todo el tratamiento de la meningitis (habitualmente 10 días).

2.3.3. Medidas generales de soporte⁷

Evitar la hidratación excesiva: si el paciente está hemodinámicamente estable, se administran líquidos por vía intravenosa (25ml/kg/día), preferiblemente suero glucosalino.

Correcta oxigenación: en casos muy graves y por falta de respuesta al tratamiento con manitol y dexametasona.

Sonda nasogástrica: en pacientes con disminución del nivel de conciencia.

2.4. Quimioprofilaxis de contactos^{2,11}

Objetivo: Erradicar *N. meningitidis* y *H. influenzae* de la nasofaringe de las personas que han estado en contacto íntimo con el enfermo y prevenir casos secundarios. Se les aplicará lo antes posible, preferentemente en las primeras 24 h posteriores al diagnóstico del caso índice.

a) Meningitis meningocócica

- Indicaciones:
 - Conviviente en el domicilio del enfermo o que haya dormido en la habitación en los 10 días precedentes a su hospitalización.
 - Personas que hayan mantenido contacto frecuente y continuado con el paciente.
 - En niños menores de 2 años, se aplicará a todo el establecimiento escolar cuando hayan aparecido dos casos en la misma clase.
- Tratamiento de elección: rifampicina vía oral 2 días:
 - Adultos: 600 mg/12 horas.
 - Niños > 1 mes: 10 mg/kg/12 horas.
 - Niños < 1 mes: 5 mg/kg/12 horas.
- Contraindicaciones:
 - Hipersensibilidad a la rifampicina.
 - Embarazo.
 - Enfermedad hepática grave.
 - Alcoholismo.
- Alternativas
 - Ceftriaxona vía intramuscular dosis única:
 - Adultos y niños > 12 años: 250 mg
 - Niños < 12 años: 125 mg
 - De elección en mujeres embarazadas.

- Ciprofloxacino vía oral dosis única:
- Adultos: 500 mg/dosis.
- Contraindicado en embarazadas.

b) Meningitis por H. influenzae

- Indicaciones:

Todos los convivientes en domicilio del enfermo siempre que residan niños menores de 5 años.

Contactos habituales del enfermo con edad menor de 5 años.

- Tratamiento de elección: rifampicina vía oral 4 días:
 - Adultos: 600 mg/24 horas.
 - Niños > 1 mes: 20 mg/kg/24 horas.
 - Niños < 1 mes: 10 mg/kg/24 horas.
- Alternativas: Ceftriaxona vía intramuscular dosis única:
 - Adultos: 250 mg.
 - Niños: 125 mg.

3. CASO CLÍNICO

Motivo del ingreso

El niño acude con su madre al Servicio de Urgencias tras encontrarlo a media noche llorando, desorientado, rígido y con movimientos de balanceo.

En la evaluación inicial destaca:

- Marcado distrés respiratorio, con fiebre de 40°C, TA 90/60 mm Hg, tasa respiratoria 32 respiraciones/min.
- Examen neurológico: evidente rigidez de nuca, irritabilidad, adormilado y con dificultad para despertarse, fotofobia, nauseoso.
- Signos de Brudzinsky y Kernig positivos.
- Petequias visibles en las extremidades.

Se le extrae una analítica general en urgencias con los siguientes hallazgos: Na 128 mEq/L (135-145); K 3,2 mEq/L (3.5-5); Cl 100 mEq/L (95-105); HCO₃ 25 mEq/L (22-28); BUN 16 mg/mL (8-18); Cr 0.6 mg/dL (0.6-1.2); Glucosa 80 mg/dL (70-110); Recuento de glóbulos blancos 18000 células/mL con 95 % de PMN. El

recuento de hemoglobina, hematocrito y plaquetas estuvieron dentro de los límites normales.

Para asegurar el diagnóstico clínico y microbiológico, se obtuvieron hemocultivos y se realizó una PL.

El análisis del LCR mostró los siguientes resultados: Glucosa: 20mg/dL (baja); proteínas: 250 mg/dL (elevadas); recuento de leucocitos: 1200 células/mm³ (elevados) con 90% PMN, 4% monohistiocitos y 6% linfocitos. Recuento de células rojas en LCR: 50/mm³.

Se realizó una tinción de Gram donde no se apreciaron microorganismos.

De estos primeros hallazgos del LCR podemos extraer información para el diagnóstico diferencial de meningitis:

	LCR Normal	CASO CLÍNICO	MBA	Meningitis viral	Meningitis crónica
Aspecto	Claro	Turbio, purulento	Turbio, purulento	Claro	Claro
Leucocitos (células/mm ³)	0-5	1200	1.000-10.000	<1000	25-500
Neutrófilos (%)	0-15	90	>60	<20	<50
Proteínas	0.15-0.5	Altas	Altas	Normales o bajas	Altas
Glucosa	2.5-4.5	Baja	Baja	Normal	Baja

Los resultados de hemocultivos, urocultivo y cultivo de LCR estaban pendientes.

Antecedentes personales

Paciente varón de 5 años y 20kg de peso, sin enfermedades de base ni alergias conocidas. Hijo de padres sanos y con un hermano de 7 años sin ninguna enfermedad. Ha recibido todas las vacunas correspondientes al calendario vacunal infantil.

Tratamiento y manejo del paciente

El tratamiento inicial del paciente en urgencias fue:

- Terapia antibiótica empírica: ampicilina 75 mg/kg/6h (6 g/día), ceftriaxona 100 mg/kg/día (2 g/día) y vancomicina 15 mg/kg/día (1200 mg/día).
- Tratamiento sintomático: glucosalino 1/5 a 50 ml/kg/día, ranitidina intravenosa 1mg/kg c/8h y metamizol intravenoso 10 mg/kg/8h.

Tras las primeras horas, el paciente presenta constantes estables, permanece afebril y con mejoría de la rigidez de nuca. Se procede a su ingreso en la planta de pediatría con medidas de aislamiento, control de constantes vitales cada 8 horas y registro de la tensión arterial cada 12 horas.

Se notifica el caso al Servicio de Epidemiología, el cual indica la necesidad de realizar profilaxis con rifampicina a los padres (600mg/12h) y al hermano del paciente (10mg/kg/12h) durante dos días.

La farmacéutica informa a los padres sobre la profilaxis con rifampicina. Advierte sobre la posible aparición de coloración rojiza de orina, esputo, lágrimas y heces. Igualmente comprueba que no existan interacciones con otros medicamentos que estuvieran tomando, pues la rifampicina es un potente inductor de ciertas enzimas del sistema del citocromo P-450, por lo que la administración de la rifampicina con otros fármacos que son también metabolizados a través de las enzimas del citocromo P-450 puede acelerar su metabolismo y reducir la actividad de esos fármacos¹².

En los siguientes días de ingreso, el paciente permanece afebril, con mejoría de los signos meníngeos y de las lesiones en la piel.

Al tercer día de ingreso, el Servicio de Microbiología informa del aislamiento de *N. meningitidis* y se procede a modificar el tratamiento antibiótico manteniendo solo la ceftriaxona a la dosis inicial hasta completar 7 días de tratamiento.

En el día 4º de ingreso el paciente comienza tolerancia oral, se suspende la ranitidina y se mantiene el tratamiento antibiótico junto con ibuprofeno oral 8 mg/kg cada 8 horas y metamizol intravenoso sólo si fiebre.

El paciente es dado de alta tras 10 días de ingreso, asintomático y sin precisar ningún tratamiento adicional en su domicilio.

Discusión del caso clínico

DIAGNÓSTICO

El paciente presentó en la evaluación inicial signos y síntomas sospechosos de síndrome meníngeo: fiebre elevada, rigidez de nuca y signos de alteración del estado mental (irritabilidad, desorientación, somnolencia, fotofobia); así como los signos de irritación meníngea positivos (Brodzinsky y Kernig).

En la analítica general extraída en urgencias, destaca la presencia de leucocitosis con predominio de PMN, característicos de un proceso inflamatorio e infeccioso agudo, así como niveles bajos de sodio que pueden aparecer como complicación del cuadro meníngeo. Asimismo, el inicio abrupto de los síntomas del paciente, coincide con un proceso bacteriano agudo más que con una etiología vírica o fúngica.

En nuestro caso, se siguieron los procedimientos diagnósticos recomendados con la obtención de hemocultivos previos al tratamiento antibiótico y la realización de la PL con el consiguiente análisis del LCR.

TRATAMIENTO EMPÍRICO

Teniendo en cuenta la edad del paciente de 5 años y la adquisición de la enfermedad en el medio comunitario, la etiología orientaba hacia los siguientes patógenos: *H. influenzae*, *N. meningitidis*, y *S. pneumoniae*. Además, la presencia de lesión maculopapilar sugiere que el causante sea el meningococo porque es más común en este tipo de meningitis. Por todo ello, en espera de los resultados del cultivo, el tratamiento empírico que se debería haber instaurado sería la asociación de una cefalosporina de 3ª generación con vancomicina. En nuestro caso, se emplearon estos dos antibióticos a dosis adecuadas, pero se añadió también ampicilina que no era necesaria ya que no necesitamos cubrir *L. monocytogenes* en un niño de 5 años. En cuanto a la elección de la cefalosporina, cabe resaltar que no era necesario utilizar ninguna de ellas frente a *P. aeruginosa*, ya que el paciente no presentaba criterios que orientasen hacia esa etiología (inmunodepresión, ingresos previos, corticoterapia crónica, antibioterapia reciente, etc.).

Como cefalosporina de 3ª generación se podría haber empleado cefotaxima en lugar de ceftriaxona. Este último no está recomendado en población pediátrica debido a la posibilidad de aparición de pseudolitiasis biliar^{9,13}. Esta reacción adversa suele aparecer a los 3-10 días del inicio del tratamiento. Si aparece, hay que retirar el fármaco, proporcionar buena hidratación y hacer un seguimiento de la función renal. Si la ceftriaxona fuera la única opción terapéutica, se recomienda que la administración sea en perfusión continua y no en bolo intravenoso, para reducir la aparición de colelitiasis^{14,15}.

TRATAMIENTO DIRIGIDO

Tras determinar el agente causal de la meningitis (*Neisseria meningitidis*), se dirige el tratamiento hacia este microorganismo, de forma adecuada según las guías revisadas, suspendiendo la vancomicina y dejando la ceftriaxona a la misma dosis con la que inició: 100 mg/kg/día. El tratamiento se mantuvo 7 días, aunque existe bibliografía que compara el uso de ceftriaxona durante 5 o 10 días, sin encontrar diferencias significativas entre ambos¹⁶.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Chaudhuri A, Martínez-Martin P, Kennedy PG, Andrew Seaton R, Portegies P, Bojar M, Steiner I, EFNS Task Force. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol* 2008 Jul;15(7):649-59.
2. F. Baquero Artigao, R. Vecino López, F. del Castillo Martín. Meningitis bacteriana. En: Junta Directiva de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: Infectología pediátrica. 3ª edición: Ergon; 2011. p.47-57 Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-infectologia> [Acceso: marzo 2013].
3. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Preguntas y respuestas sobre la meningitis. Disponible en : <http://www.cdc.gov/spanish/especialesCDC/Meningitis> [Acceso: marzo 2013].
4. Organización Mundial de la Salud. Global alert and response. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/index.html> [Acceso: marzo 2013].
5. Epibase [base de datos de internet]. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de salud Carlos III. Disponible en: http://www.ine.es/inebmenu/mnu_salud.htm [Acceso: marzo 2013].
6. Allan R. Tunkel, Barry J. Hartman, Sheldon L. Kaplan, Bruce A. Kaufman, Karen L. Roos, W. Michael Scheld, et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. IDSA guidelines. *Clinical Infectious Diseases* ; 2004 ; 39 : 1267 –1284.
7. Cabellos C, Navas E, Martínez Lacasa J, Gatell JM. Infecciones del sistema nervioso central. Meningitis bacterianas. En: J.M. Aguado, B. Almirante, J. Fortún, editors. Protocolos clínicos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), 2001. Disponible en: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos/> [acceso: marzo 2013].
8. Tacon, CL Tacon CL, Flower O. Diagnosis and management of bacterial meningitis in the paediatric population: a review. *Emerg Med Int.* 2012;2012:320309. doi:10.1155/2012/ 320309. Epub 2012 Sep 20.
9. Ficha técnica de Ceftriaxona (Combino Pharm®). Disponible en: www.agemed.es [Acceso: marzo 2013]
10. Avances en Enfermedades infecciosas: Meningitis bacteriana en paciente adultos. Documento de Consenso. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Volumen 7, suplemento 1, 2006. Disponible en: <http://www.saei.org> [Acceso: marzo 2013].
11. Mensa J, Gatell J.M, García-Sánchez J.E, Letang E, López-Suñé E, Marco F. Guía terapéutica antimicrobiana 2012. Barcelona: Antares; 2012.
12. Ficha técnica de Rifaldin®. Agencia de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: www.agemed.es [Acceso: Septiembre de 2013].
13. Lozanovski VJ, Gucev Z, Avramoski VJ, Kirovski I, Makreski P, Tasic V. Ceftriaxone associated urolithiasis in a child with hypercalciuria. *Hippokratia.* 2011 Apr;15(2):181-3.

14. Dinleyici EC, Bor O, Kebapci M, Aydogdu SD. Ceftriaxone-associated cholelithiasis: 30 min drip infusion versus bolus injection. *Pediatr Int.* 2010 Dec;52(6):890.
15. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Bacterial meningitis and meningococcal septicaemia. Management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people younger than 16 years in primary and secondary care. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2010 Jun. 45 p. (Clinical guideline; no. 102).
16. Molyneux E, Nizami SQ, Saha S, Huu KT, Azam M, Bhutta ZA, Zaki R, Weber MW, Qazi SA; CSF 5 Study Group. 5 versus 10 days of treatment with ceftriaxone for bacterial meningitis in children: a double-blind randomised equivalence study. *Lancet.* 2011 May 28;377(9780):1837-45.

Endoftalmitis infecciosa

Autores: Belén María Muñoz- Cejudo, Ana Isabel Fernández- Marchante, María Teresa Franco-Sereno.

Revisor: Raúl Pérez Serrano. Hospital General Universitario de Ciudad Real.

1. INTRODUCCIÓN

El término endoftalmitis hace referencia a una reacción inflamatoria intraocular severa que afecta a las estructuras anterior y posterior del ojo, aunque en ocasiones también pueden verse afectadas las estructuras adyacentes como la retina o la coroides. El término se suele reservar para los procesos inflamatorios infecciosos, una rara pero potencialmente devastadora inflamación provocada por agentes exógenos o endógenos.

El tratamiento inadecuado de la infección ocular puede llevar a la pérdida irreversible de la visión¹.

1.1. Tipos de Endoftalmitis Infecciosa y epidemiología:

1. SEGÚN LA VÍA DE ACCESO al interior del globo ocular:

- **Exógena:** por inoculación directa desde el exterior del organismo. La principal causa es la cirugía ocular y de ésta, el 90% es debida a cirugía de la catarata. La segunda causa más frecuente es el trauma ocular abierto (1-17%) pudiendo alcanzar un 30% en medios rurales.
- **Endógena:** se origina dentro del organismo. La infección emboliza vía torrente sanguíneo en el globo ocular.

La endoftalmitis endógena es menos frecuente y supone un 2-8% de los casos totales de endoftalmitis.

2. SEGÚN SU PRESENTACIÓN CLÍNICA la endoftalmitis exógena puede ser:

- **Aguda:** se presenta durante las primeras 6 semanas después del acto quirúrgico con sintomatología intensa.

Este tipo de endoftalmitis también puede presentarse de forma aguda diferida;

- **Crónica:** ocurre meses o años después de la cirugía y cursa con sintomatología insidiosa.

3. SEGÚN EL GERMEN CAUSAL puede ser bacteriana o fúngica.



Figura 1. Clasificación de la Endoftalmitis Infecciosa¹

1.2. Etiología más frecuente:

- Endoftalmitis exógena:
 - Postoperatoria bacteriana:
 - * precoz: *S. epidermidis*, *S. aureus*
 - * tardía o crónica: *Propionibacterium acnes*, estafilococos coagulasa negativa.
 - Postoperatoria fúngica: *Candida*, *Aspergillus*.
 - Postraumática: infección polimicrobiana; bacteriana (*Bacillus cereus*, estafilococos coagulasa negativa y *S. aureus*) y fúngica (*fusarium*)

- Endoftalmitis endógena:
 - Los hongos son los gérmenes más frecuentemente implicados, principalmente *Cándida Albicans* y *Aspergillus*.

- También puede aparecer en el curso de una endocarditis producida por *S.aureus*, o con menor frecuencia, en endocarditis por *Streptococcus spp.* o por bacilos gramnegativos.

1.3. Profilaxis de la Endoftalmitis Exógena^{1,3}:

A) Medidas indispensables en cualquier cirugía

1. Detectar factores de riesgo que predisponen a la presencia de una flora bacteriana más virulenta y controlarlos convenientemente antes de la intervención.
2. Realizar una correcta preparación del campo quirúrgico, aislando adecuadamente las pestañas y borde palpebral.
3. Correcta limpieza y esterilización del instrumental.

B) Uso de povidona yodada

Medida universalmente aceptada para el lavado de conjuntiva y córnea en cualquier cirugía oftalmológica. En pacientes alérgicos a la povidona yodada, se puede emplear solución acuosa de clorhexidina al 0.05%.

En traumatismo ocular abierto puede provocar daños importantes de las estructuras intraoculares.

C) Antibióticos preoperatorios

-Los antibióticos tópicos: No se ha demostrado que su uso reduzca la incidencia de endoftalmitis.

En traumatismo ocular abierto la mayoría de protocolos recomiendan la oclusión del globo ocular y evitar su manipulación.

-En traumatismo ocular abierto se recomienda la profilaxis mediante el uso de antibióticos sistémicos de amplio espectro (vancomicina o clindamicina y ceftazidima o fluoroquinolonas) durante 48 horas después de una herida penetrante.

D) Antibiótico intraoperatorio

El empleo de 1 mg de cefuroxima intracamerular al final de la cirugía de la catarata es la única profilaxis antibiótica que ha demostrado ser efectiva (Nivel de evidencia 1b, grado de recomendación A)¹. Hay autores que cuestionan su uso por la cobertura antibiótica limitada de la cefuroxima.

E) Antibiótico subconjuntival

No hay evidencia de la eficacia de los antibióticos subconjuntivales como profilaxis de la endoftalmitis en la cirugía de catarata, aunque hay revisiones retrospectivas que defienden su utilidad.

F) Antibiótico tópico postoperatorio

No existen ensayos clínicos que avalen su uso, pero parece razonable utilizarlos hasta que se consiga un cierre seguro de la herida quirúrgica (suele aceptarse un tiempo de una semana). Algunos de ellos son: colirio de ciprofloxacino, moxifloxacino, tobramicina, colirio de ceftazidina y vancomicina fortificados. Deben suspenderse de forma brusca, sin reducción gradual, para evitar resistencias.

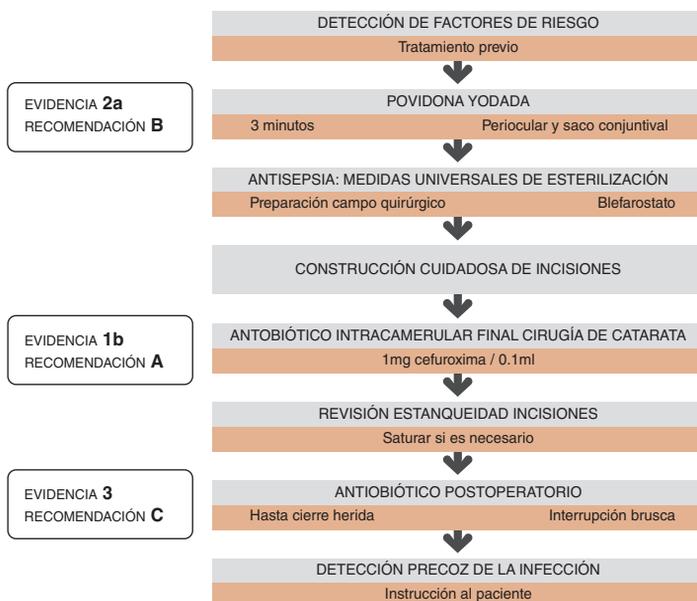


Figura 2: Prevención de la endoftalmitis infecciosa¹ .

1.4. Diagnóstico clínico de la Endoftalmitis aguda

Fundamental para instaurar el tratamiento urgente de la endoftalmitis aguda. El diagnóstico definitivo microbiológico será posterior al inicio del tratamiento^{1,3}.

a) Síntomas destacados

- Disminución de la visión en más del 90% de los casos;

- Dolor ocular entre 74-85%. Un porcentaje de casos cursan sin dolor, por lo tanto la ausencia del mismo no excluye el diagnóstico.

b) Signos

- Ojo rojo con inflamación y edema conjuntival en más del 80%;
- Opacificación de cámara anterior con células, hipopión o fibrina en 75-85%;
- Inflamación ocular con turbidez vítrea y aparición de hemorragias retinianas en periferia media en aquellos casos en los que es posible explorar el fondo del ojo, característica de *endoftalmitis postraumática*.
- Edema de párpados en 35%
- La vitritis progresiva es la característica fundamental de la endoftalmitis.
- Otros signos: presencia de edema de córnea, lagrimeo, afectación del polo posterior con zonas de retinitis, y/o periflebitis, edema de retina y/o papila.

c) Riesgo de encubrimiento de cuadro clínico

Pacientes en tratamiento tópico o sistémico con inmunosupresores (corticoides, antimetabolitos), tienen mayor riesgo de endoftalmitis a la hora de la cirugía ocular. Este tratamiento corticoide puede producir una disminución de los signos y síntomas.

d) Pruebas complementarias en consulta

- **Agudeza Visual.** Es determinante para valorar el tratamiento.

Es importante examinar de forma correcta para diferenciar entre una visión de cuenta dedos a 50 centímetros, movimientos de mano y percepción de la luz.

- **Estudio en lámpara de hendidura. Fotografía segmento anterior para observar evolución.**

Se valoran córnea, cámara anterior y medios oculares. Se debe revisar la herida quirúrgica, buscando el signo de Seidel (escotoma semilunar próximo al punto de fijación). Buscar vítreo en herida o sutura mal ajustada en caso de cirugía complicada.

Descartar procesos infecciosos concomitantes realizando un estudio de la vía lagrimal.

- **Oftalmoscopia indirecta.** Ésta dará idea del grado de opacidad de los medios y visualizar el fondo de ojo si es posible.

- **Ecografía B.** Podrán observarse las opacidades vítreas, la existencia o no de un desprendimiento posterior del vítreo y se descartarán procesos como desprendimiento de retina o corioideo, restos de cristalino o cuerpo extraño intraocular.

2. TRATAMIENTO

2.1. Objetivo

Conseguir con prontitud a nivel vítreo unas concentraciones elevadas de antibiótico de amplio espectro que no resulte tóxico para los tejidos oculares. La eficacia del tratamiento antibiótico es mayor en las primeras fases, cuando las bacterias están registrando un crecimiento exponencial^{1,3}.

2.2. Recomendaciones

- Aquellos casos de endoftalmitis infecciosa por cirugía de catarata (facoemulsificación) o implante secundario de lente intraocular (LIO) en ausencia de cristalino para conseguir un enfoque de la imagen en la retina, se recomienda realizar la vitrectomía de forma urgente cuando la visión del paciente sea, inicialmente o en su curso evolutivo, de percepción luminosa (PL). Si la agudeza visual es mayor de PL, se recomienda la **biopsia vítrea e inyección de antibióticos intravítreos** sin vitrectomía. (Nivel de evidencia 1b, grado de recomendación A)¹.
- Aquellos casos en los que, estando indicada la realización de la **vitrectomía**, ésta no se pueda realizar urgentemente, se procederá a la realización de biopsia e inyección intravítrea urgente.

El oftalmólogo debe decidir, además, sobre la realización simultánea de una vitrectomía posterior, el uso de corticoides intravítreos, la medicación sistémica y otros tratamientos¹.

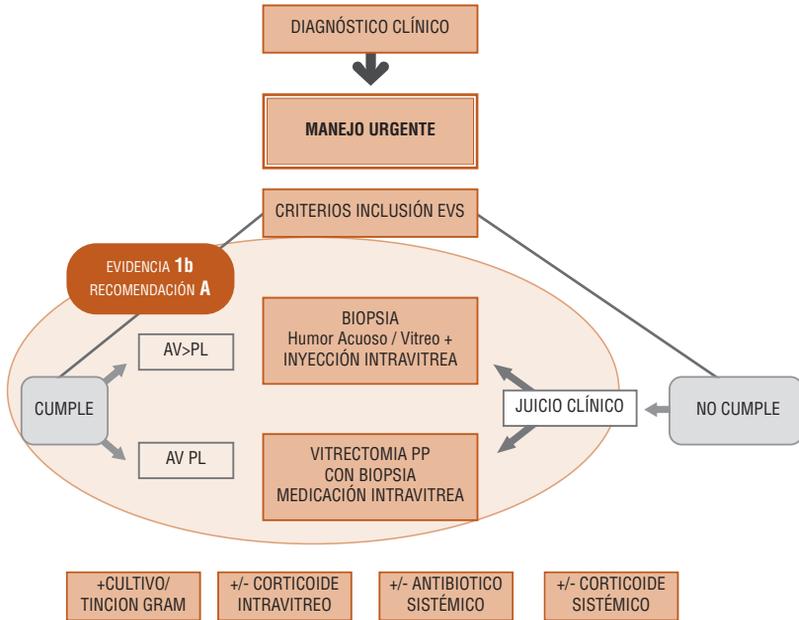


Figura 3: Manejo endoftalmitis aguda: Vitrectomía o biopsia/inyección¹

2.2.1. Biopsia e inyección intravítrea^{1,2,4}

Toma de muestras

Se deben extraer las muestras de humor acuoso y vítreo de forma previa a la instauración del tratamiento antibiótico para poder confirmar el diagnóstico clínico y obtener el antibiograma.

Antibiótico intravítreo empírico

La instauración de un tratamiento antibiótico inmediato es fundamental para el mantenimiento de la función visual. Se utilizan VANCOMICINA 1mg/0,1ml (tratamiento empírico de gram positivos) y CEFTAZIDIMA 2mg/0,1ml (tratamiento empírico de gramnegativos). En alérgicos a penicilinas utilizaremos amikacina 400mcg/0.1ml en lugar de ceftazidima.

Si se sospecha de infección fúngica, se puede añadir voriconazol intravítreo (100 µg/0.1 ml) ó anfotericina B (5 µg/0.1 ml)^{1,2}.

Corticoides intravítreos

La razón del uso de corticoides es la de inhibir la respuesta inflamatoria del huésped contra las toxinas liberadas por los microorganismos.

En el caso de utilizarse, la dosis es de 400 µg/0.1ml de dexametasona y se realizaría inmediatamente tras la inyección de los antibióticos.

La decisión posterior de reinyectar los antibióticos intravítreos o realizar vitrectomía, se tomará valorando la evolución clínica en las siguientes 48-72 horas y teniendo en cuenta el resultado del antibiograma si se dispone de él.

2.2.2. Vitrectomía:

La vitrectomía es un procedimiento quirúrgico, mediante el cual se extrae el humor vítreo de un ojo y se sustituye, generalmente, con un gas o líquido.

Las posibles ventajas de la vitrectomía son la eliminación parcial de microorganismos, tóxicos intraoculares y membranas vítreas, la obtención de abundante material de cultivo no diluido, y una mejor distribución de los antibióticos intravítreos. El inconveniente es la posibilidad de producir un desprendimiento de retina.

En caso de endoftalmitis postraumática, a pesar de que algunos autores recomiendan la vitrectomía precoz, es posible que lo más indicado sea realizarla sólo si hay deterioro en las primeras 24 horas de tratamiento antibiótico o si no aparece mejoría a las 48 horas de iniciado el tratamiento antibiótico.

Si el trauma afecta al segmento posterior, casi siempre deberá realizarse un tamponamiento con aceite de silicona.

2.3. Tratamientos complementarios:

Tratamiento subconjuntival

Grandes estudios retrospectivos concluyen que no son necesarios en el tratamiento de

la endoftalmitis (Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B)¹.

Su uso podría tener un efecto beneficioso en endoftalmitis infecciosa del segmento anterior.

Antibiótico tópico

Es la segunda vía de administración y tiene como objetivo reforzar las concentraciones conseguidas con las inyecciones intravítreas.

- Vancomicina colirio reforzado de 50mg/ml
- Ceftazidima colirio reforzado de 50mg/ml

Corticoides tópicos y cicloplejía

El uso de corticoides tópicos (acetato de prednisolona 1% o dexametasona 0,1% cada 1 o 2 horas) para el control de la inflamación en cámara anterior, está ampliamente aceptado. Se recomienda iniciar esta terapia tras el tratamiento antibiótico intravítreo. (Nivel de evidencia 4, grado de recomendación D)¹.

La dilatación de la pupila (con atropina 1% o ciclopentolato 1%), como en otras inflamaciones oculares, es conveniente para evitar la formación de sinequias posteriores con una pupila miótica y para reducir el dolor ocular.

Tratamiento sistémico

En la endoftalmitis de origen exógeno no está bien establecido si la administración adicional de antibióticos vía sistémica puede resultar beneficiosa. En cambio, en la endoftalmitis endógena la administración sistémica de antibióticos es necesaria para tratamiento del posible foco¹.

- Antibióticos: vancomicina (1g/IV/12 h) y ceftazidima (1g/IV/8 h). La clindamicina 1mg intravítrea y endovenosa puede ser considerada en casos de sospecha de infección por *Bacillus sp.* Otra opción sería la utilización de linezolid endovenoso u oral, ya que difunde al globo acular alcanzando concentraciones séricas frente a gram + sensibles en menos de 2 horas en el humor acuoso y en menos de 12 horas en el vítreo.

La combinación de vancomicina o clindamicina y ceftazidima sistémicas e intravítreas es eficaz en la profilaxis de las endoftalmitis postraumáticas y podría estar indicada en heridas asociadas a factores de riesgo de infección^{1,2}.

- Antifúngicos: Voriconazol (dosis de 6 mg/Kg 12 horas el primer día y posteriormente 200 mg/12 horas por vía oral), fluconazol 200-400 mg/IV u oral/12 h. Otras alternativas: equinocandinas ó anfotericina B liposomal.

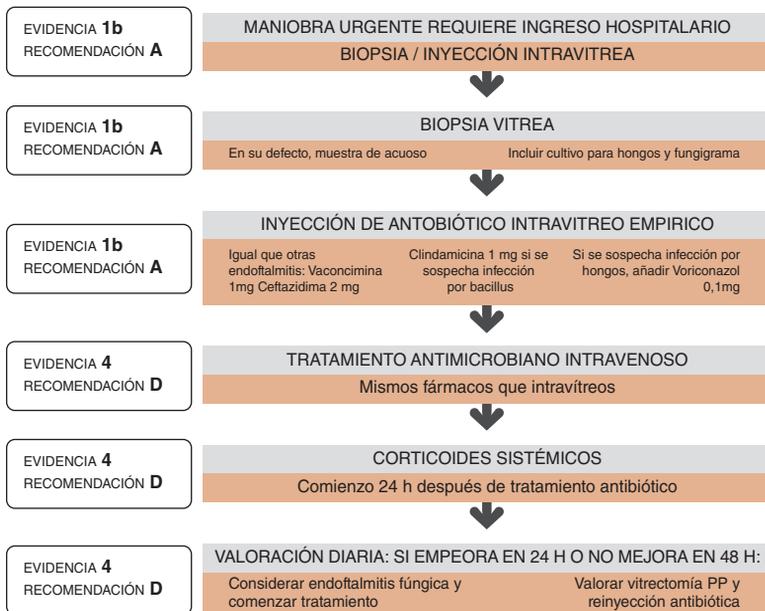


Figura 4: Tratamiento Endoftalmitis ¹

3. CASO CLÍNICO

Motivo de ingreso

Varón de 82 años que acude en mayo de 2012 al servicio de urgencias del Hospital derivado por su centro de atención primaria por un traumatismo ocular izquierdo presentando miodesopsias (manchas en la visión) que han durado 20 minutos y alteraciones en el campo visual.

Antecedentes personales

Paciente sin ninguna comorbilidad asociada. Sin alergias conocidas y sin tratamiento domiciliario.

Intervenido de hernia inguinal en el 1995.

Evolución clínica y tratamiento

El 5 de mayo de 2012 en el servicio de urgencias se le diagnostica de traumatismo ocular, hemorragia subconjuntival y probable desprendimiento de vítreo

posterior. Se prescribe colirio ciclopléjico 1 gota cada 8h y al día siguiente se cita al paciente para revisión por el Servicio de Oftalmología.

En la valoración por Oftalmología, se objetiva una pupila redonda y dilatación media. La presión intraocular es normal y la agudeza visual es de cuenta dedos (CD) a menos de 50 cm. Se procede a realizar un examen biomicroscópico (BMC) donde se objetiva hiperemia conjuntival importante, con laceración en zona temporal de la conjuntiva y herida autosellada con hipofagma (hemorragia alrededor de la lesión). Se realiza un fondo de ojo en el que aparece turbidez hemovítrea.

Tras la exploración básica oftalmológica, el paciente es ingresado a cargo de oftalmología y se solicitan las siguientes pruebas el primer día de ingreso:

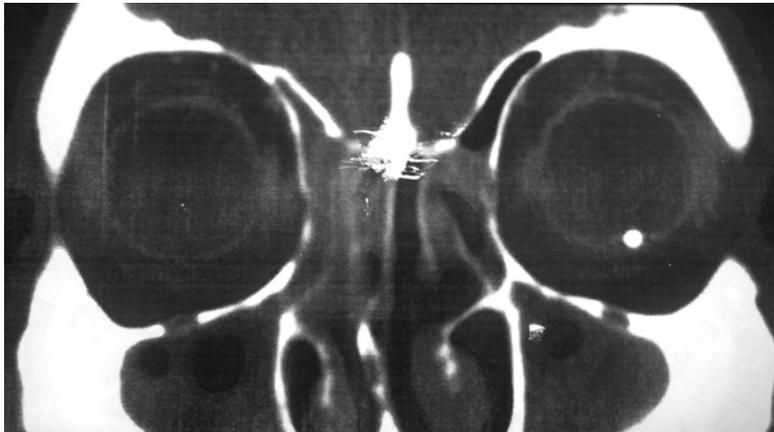
- TAC de órbitas para descartar endoftalmitis versus hemorragia vítrea versus desprendimiento de retina.
- Resonancia Magnética urgente para descartar un posible cuerpo extraño intraocular (CEIO) de origen orgánico.
- Ecografía ocular.
- Analítica y pruebas de función renal.

Se instaura tratamiento con:

- Vancomicina 1g/IV/12 horas.
- Ceftazidima 1g/IV/8 horas.
- Metilprednisolona 40 mg/IV: dosis única.
- Ciprofloxacino 0.3% colirio: 2 gotas cada 2 horas.
- Gentamicina 0.3% pomada oftálmica: 1 aplicación cada 24 horas.
- Prednisolona 1% colirio: 1 gota cada 12 horas.
- Atropina 0.5% colirio: 1 gota cada 8 horas.
- Vancomicina 1 mg/0.1ml jeringa intravítrea: una dosis única.
- Ceftazidima 2.25 mg/0.1ml jeringa intravítrea: una dosis única.
- Paracetamol comprimidos 500 mg cada 8 horas.

Resultados de las pruebas:

TAC de órbitas: cuerpo extraño intraocular en ojo izquierdo, adyacente a esclera, de tamaño aproximadamente 2.7 mm. Presenta alta densidad similar a metal sin apreciar claramente el trayecto de entrada.



Resonancia Magnética: No se realiza tras obtener un diagnóstico concluyente con el TAC.

Tras la valoración del caso por la Unidad de Retina del Hospital se decide realizar vitrectomía y solicitar preoperatorio.

El segundo día de ingreso: el paciente se mantiene estable. Se le repite el BMC donde se objetiva en el ojo izquierdo una córnea con algunos pliegues, tyndall (células flotando en humor acuoso) positivo, hipopion de 1-2 mm, catarata y mi-driasis media. Se mantiene el tratamiento.

El tercer día de ingreso se realiza de nuevo el BMC: córnea deslustrada, tyndall positivo, depósitos en endotelio inferior, hipopion, catarata, defecto epitelial central y presión intraocular normal (PIO). Se añade al tratamiento vaselina pomada oftálmica (Lacrilube®): 1 aplicación cada 12 horas.

El cuarto día de ingreso se realiza de nuevo el BMC: córnea deslustrada o turbia, varios pliegues en endotelio, tyndall positivo, ausencia de hipopion, presión intraocular normal. Además el defecto epitelial se ha reducido. Se añade al tratamiento la pauta de dilatación ocular para intervención quirúrgica basada en: tropicamida colirio 1% + fenilefrina colirio 10% + ciclopléjico colirio 1%: 1 gota cada 15 minutos tres veces antes de la intervención.

El sexto día de ingreso el paciente es sometido a facoemulsificación y vitrectomía con extracción del cuerpo extraño sin complicaciones aparentes.

Tras la intervención se modifica la pauta del colirio de prednisolona 1% a 1 gota cada 3 horas y se suspende la pomada de gentamicina 0.3% y vaselina (Lacrilube®) pomada oftálmica.

En el séptimo y octavo día de ingreso el BMC no presenta signos de infección y la PIO es de aproximadamente 18 mmHg (normal 11-21mmHg).

El noveno día de ingreso en el BMC se objetiva hiperemia conjuntival, midriasis farmacológica, afaquia (ausencia de cristalino) y ausencia de hipopion. Se decide dar el alta hospitalaria al paciente.

Como tratamiento domiciliario se prescribe: colirio de atropina 0.5% cada 8 horas, tobradex® (dexametasona/tobramicina) colirio 0.1/0.3% cada 2 horas, pomada de prednisona/neomicina antes de acostarse y reposo relativo en posición decúbito prono mínimo 6-8 horas/día.

En la primera revisión oftalmológica (24/05/2012), el ojo izquierdo no presenta gas, se objetiva pliegues en córnea, retina a nivel 360° (normal) y PIO normal. Se mantiene el colirio de atropina 0.5% y tobradex® (dexametasona/tobramicina) colirio 0.1/0.3% durante tres días más y se le suspende la pomada de prednisona/neomicina.

En la segunda revisión (27/06/2012), el paciente presenta en la exploración básica oftalmológica: Vítreo claro, sin tyndall, retina a nivel de 360° y sin fibrosis en polo posterior. Se plantea valorar lente intraocular secundaria. Como tratamiento domiciliario prescriben: colirio de atropina 0.5% cada 8 horas y tobradex® (dexametasona/tobramicina) colirio 0.1/0.3% cada 2 horas durante tres días.

Pasado un mes el paciente acude a la tercera revisión (27/07/2012), donde se objetiva en el BMC: ojo izquierdo afáquico, sin tyndall vítreo y con la córnea en buen estado. Se retira punto de sutura corneal. Presenta una agudeza visual en el ojo izquierdo de 5% con lente y 40% sin lente. Como tratamiento domiciliario se prescribe colirio de tobradex® (dexametasona/tobramicina) colirio 0.1/0.3% cada 12 horas durante siete días y posteriormente cada 24 horas otros siete días más.

En la cuarta revisión (27/08/2012), en el BMC se observa afaquia, retina a nivel 360° y PIO 12 mmHg. Se programa implante de lente intraocular secundaria en ojo izquierdo para el 10 de enero del 2013.

En la última revisión (27/02/2013), se objetiva en la exploración básica oftalmológica del ojo izquierdo leucoma (opacificación corneal) a nivel de la incisión principal, midriasis media areactiva, PIO de 17 mmHg, mácula normal, retina in situ y una agudeza visual en el ojo izquierdo de 10% con lente y 40% sin lente.

EVOLUCIÓN CLÍNICA	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 7	DIA 9
	-Hiperemia conjuntival -Herida sellada con hipofagmia -Turvidez hemovitrea -AV cd 50cm -CEIO	Pliegues córnea CEIO	Cornea deslustrada CEIO	Cornea deslustrada Pliegues córnea CEIO	No signos de infección	Hiperemia conjuntival
Tyndall		+	+	+		
Hipopion		Si	Si	No	No	No
PIO	Normal		Normal	Normal	Normal	Normal
Catarata		Si	Si	Si	Afaquia	Afaquia
Midriasis		Si				Si (farmacológica)
Defecto epitelial			Defecto epitelial central	Reducido		

Tabla 1. Evolución clínica durante el ingreso.

TTO Antibiótico	DIA 1	DIA 2	DÍA 3	DIA 4 - 5	DIA 6 - 8
IV	Vancomicina 1g/12 h Ceftazidima 1g/8 h	Vancomicina 1g/12 h Ceftazidima 1g/8 h	Vancomicina 1g/12 h Ceftazidima 1g/8 h	Vancomicina 1g/12 h Ceftazidima 1g/8 h	Vancomicina 1g/12 h Ceftazidima 1g/8 h
TÓPICO	Ciprofloxacino 0.3% col. 2 got /2 h Gentamicina 0.3% pda oft 1 aplic/24h	Ciprofloxacino 0.3% col. 2 got /2 h Gentamicina 0.3% pda oft 1 aplic/24h	Ciprofloxacino 0.3% col. 2 got /2 h Gentamicina 0.3% pda oft 1 aplic/24h	Ciprofloxacino 0.3% col. 2 got /2 h Gentamicina 0.3% pda oft 1 aplic/24h	Ciprofloxacino 0.3% col. 2 got /2 h
INTRAVÍTREO	Vancomicina 1 mg/0.1ml Ceftazidima 2.25 mg/0.1ml				

Tabla 2. Tratamiento Antibiótico durante el ingreso

Discusión

La endoftalmitis postraumática es una complicación infrecuente pero muy grave del traumatismo ocular abierto (1-17%). Se trata de la segunda causa más frecuente de endoftalmitis después de la postquirúrgica.

La presencia de un cuerpo extraño intraocular así como el tamaño y la gravedad de las lesiones oculares son factores de riesgo para el desarrollo de endoftalmitis tras un traumatismo ocular.

El diagnóstico de la endoftalmitis postraumática es complejo puesto que se solapan los signos inflamatorios de la infección intraocular con los del propio traumatismo.

Los síntomas y signos iniciales son aumento del dolor y de la inflamación ocular con turbidez vítrea y aparición de hemorragias retinianas en periferia media en aquellos casos en los que es posible explorar el fondo del ojo.

En nuestro caso, los síntomas iniciales fueron alteraciones del campo visual y los signos fueron hemorragia subconjuntival, hiperemia conjuntival importante, herida autosellada con hipofagmia y en el estudio de fondo de ojo se objetivó turbidez hemovítrea.

En los sucesivos exámenes biomicroscópicos se van evidenciando todos los signos típicos de endoftalmitis: fundamentalmente tyndall positivo e hipopion en cámara anterior.

En cuanto al tratamiento en nuestro hospital no existe un protocolo consensuado y validado para el tratamiento de las endoftalmitis postraumáticas. Muchas de las recomendaciones se basan en los estudios sobre endoftalmitis postquirúrgicas. Es recomendable adaptar el tratamiento a las características propias de cada caso.

El manejo del tratamiento profiláctico en nuestro caso se basó en los tres puntos básicos de tratamiento de endoftalmitis aguda:

1. **Antibióticos intravítreos:** En menos de 24h tras diagnóstico, previa solicitud al Servicio de Farmacia, se elaboran Vancomicina y Ceftazidima en campana de flujo laminar horizontal con técnica aséptica, según procedimiento normalizado de trabajo. La administración de dichos antibióticos fue empírica, pues no se realizó biopsia ni cultivo previo.

Se deben extraer muestras de humor acuoso y vítreo de forma previa a la instauración del tratamiento antibiótico. Aunque en estos casos de traumatismo ocular su utilidad es discutible, ya que hasta un 42% de los pacientes con clínica sugestiva cursan con cultivos negativos y a la inversa hasta un 33% pueden presentar cultivo positivo en humor acuoso y no desarrollar endoftalmitis.

2. Tratamiento tópico:

- Antibiótico tópico: Ciprofloxacino 0,3% y Gentamicina 0,3%
- Corticoide tópico intenso: el tratamiento con prednisolona 1% comenzó tras la administración del tratamiento antibiótico intravítreo tal y como recomiendan las guías para el control de la inflamación en cámara anterior; su administración se mantuvo durante todo el ingreso hospitalario y tras la intervención quirúrgica.
- Cicloplejía: la dilatación de la pupila con atropina 0,5% se mantuvo durante todo el ingreso para evitar la formación de sinequias posteriores con una pupila miótica y para reducir el dolor ocular. Previa intervención, la dilatación se llevo a cabo con tropicamida 1%, feniefrina 10% y cicloplejico al 1% cada 15 minutos tres veces.

3. Tratamiento sistémico:

- Antibióticos sistémicos: fueron los mismos que los administrados de forma intravítrea, vancomicina y ceftazidima,
- Corticoides sistémicos: se realizó en una dosis única el primer día de ingreso.
- Analgésicos: se prescribió el primer día de ingreso paracetamol comprimidos de 500mg que se sustituyó por paracetamol 1gramo intravenoso para controlar mejor el dolor.

La profilaxis antifúngica no se recomienda debido a la ausencia de evidencia clínica ni microbiológica.

En el tratamiento o profilaxis de la endoftalmitis infecciosa, el farmacéutico de hospital juega un papel fundamental, no sólo por la validación de los complejos tratamientos, sino por la colaboración del Servicio de Farmacia en su elaboración, ya que los antibióticos intravítreos tanto en profilaxis en procedimientos quirúrgicos como cataratas (cefuroxima) o en tratamiento (vancomicina, ceftazidima, voriconazol, anfotericina B...) deben prepararse en cabina de flujo laminar horizontal con técnica aséptica, con el fin de reducir el riesgo de contaminación microbiológica de la preparación. Del mismo modo, al no existir comercializados algunos colirios de antimicrobianos (ceftazidima o vancomicina reforzados) y antisépticos tópicos (povidona), éstos también se preparan en el Servicio de Farmacia como fórmulas magistrales.

El tratamiento de la endoftalmitis infecciosa es urgente, por lo que se tienen que preparar lo más rápidamente posible, para ello el Servicio de Farmacia debe tener protocolos de preparación de antibióticos intravítreos previamente validados.

La vitrectomía precoz suele ser compleja y con alto riesgo de complicaciones en los ojos postraumáticos. La técnica es la misma que en endoftalmitis de otras causas, pero complicada por las lesiones producidas por el traumatismo.

En nuestro caso, el paciente fue valorado por la Unidad de Retina del Hospital que decidió realizar una vitrectomía con extracción del cuerpo extraño intraocular, realizada sin complicaciones. Al mismo tiempo se le realizó una facoemulsificación sin lente intraocular debido al daño generado por el traumatismo en el cristalino. La incorporación de la lente se le realizó 8 meses después del episodio de endoftalmitis postraumática.

Al alta el tratamiento domiciliario del paciente estuvo compuesto por tratamiento ciclopléjico + corticoide + antibiótico, que se mantuvo durante tres meses.

El manejo terapéutico del paciente se ajusto a las guías de práctica clínica, salvo que no se realizó ni biopsia ni cultivo previo a la instauración del tratamiento antibiótico.

4. BIBLIOGRAFÍA:

1. Achurra A, Aragón JA, Catalá J, Cordobes L, López M, Martínez JJ, Nadal J, Sararols L. Endoftalmitis infecciosa. [Internet]. 1nd ed. CF comucación; 2011. [actualizado marzo 2011; citado 5 sept 2012]. Disponible en: https://www.serv.es/pdf/Guia_SERV_07.pdf
2. Arias L, Basauri E, Gomez Ulla F, Martínez F. Manejo de inyecciones intravítreas. [Internet]. 1nd ed. Profármaco 2; 2009. [actualizado enero 2011; citado 5 sept 2012]. Disponible en: https://www.serv.es/pdf/Guia_SERV_02.pdf
3. Packer M, Chang D. Prevention, diagnosis, and management of acute postoperative bacterial endophthalmitis. J Cataract Refract Surg [Internet]. 2011[citado 5 sept 2012];37(9):1699-1714. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0886335011010200#>
4. Marticorena J, Romano V, Gómez-Ulla F. Sterile endophthalmitis after intravitreal injections. Mediators of inflammation [Internet]. 2012[citado 5 sept 2012]; Volumen 2012, article ID 928123. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/mi/2012/928123/>

Infecciones protésicas osteoarticulares

Autores: Esther Domingo Chiva, Nuria Monteagudo Martínez

Revisor: María Rosa Garrigues Sebastián

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Concepto

Las infecciones protésicas osteoarticulares (Prosthetic joint infection: PJI) son una de las principales complicaciones que puede sufrir un paciente cuando se somete a una técnica de reemplazo articular, con una prevalencia que se sitúa entre el 1-2%¹. El manejo de estas infecciones requiere largos períodos de antibioterapia intravenosa y oral, y, en muchas ocasiones, una re-intervención en quirófano para retirar la prótesis y sustituirla por una nueva².

1.2. Epidemiología

En la etiología hay un claro predominio de los cocos gram positivos; muy particularmente están implicados los microorganismos del género *Staphylococcus*. El número de infecciones por *Streptococcus* spp. y bacilos gramnegativos, sobretudo enterobacterias y *Pseudomonas* spp., es considerable. La prevalencia de los anaerobios es baja, así como las infecciones por otras bacterias, micobacterias y hongos, las cuales son mucho más raras (Tabla 1).

	Tsukayama y cols	Crockarell y cols	Segawa y cols
Estafilococos coagulasa-negativos	56	11	33
<i>Staphylococcus aureus</i>	33	9	31
<i>Streptococcus</i> spp.	14	10	11
<i>Enterococcus</i> spp.	6		9
Enterobacterias	16	14	1
<i>Pseudomonas</i> spp.	5		2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		4	
Anaerobios	12	9	1
Otros	5	2	

Tabla 1. Etiología de la infección de prótesis articular (en porcentaje).

La infección de las prótesis articulares se produce en la mayoría de las ocasiones, durante su implantación en quirófano, a partir de la flora cutánea del propio paciente (diabetes mellitus, la artritis reumatoide, el uso de glucocorticoides y otras enfermedades de base), del personal que realiza la intervención, o bien del medio ambiente del quirófano². El resto son causadas vía hematógena durante una bacteriemia procedente de un foco distante, por contigüidad desde uno vecino, por implantación directa en un procedimiento diagnóstico o terapéutico y, más raramente, por infecciones quiescentes del hueso previas al implante, que se reactivan por el traumatismo que conlleva su colocación.

FACTORES DE RIESGO³

El mayor riesgo de padecer una infección protésica se debe a la presencia de una infección superficial en el sitio de la intervención y a la presencia de enfermedades sistémicas o de las articulaciones. Otros factores de riesgo adicionales asociados incluyen la artritis reumatoide u otras situaciones de inmunodepresión, infecciones perioperatorias, tiempo de intervención prolongado, alto índice masa corporal, hematomas postoperatorios, edad avanzada, diabetes mellitus, bacteriemia durante el año anterior a la intervención, sufrir un traumatismo en la prótesis e infección temprana tras la cirugía.

1.3. Diagnóstico

El diagnóstico de este tipo de infecciones es complicado, pues no se dispone de ninguna prueba diagnóstica definitiva. La combinación de varias pruebas puede orientar hacia el diagnóstico, como son:

- analíticas, para conocer los valores de proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular;
- estudios microbiológicos de las muestras obtenidas intraoperatoriamente o mediante punción espirativa de la articulación en condiciones asépticas presentan un gran valor. El aislamiento de microorganismos, salvo que formen parte de la microflora cutánea suponen un indiscutible valor diagnóstico de la infección;
- pruebas radiológicas, aunque la radiología simple no resulta útil en el diagnóstico precoz de la infección, puesto que los signos más característicos tardan en aparecer al menos, 6 meses; la utilidad de la gammagrafía ósea radica en su alto valor predictivo negativo; y la resonancia magnética, que solo está permitido utilizarla cuando el implante no es de material ferromagnético;
- junto con las manifestaciones locales más habituales de una infección local, como son: eritema, induración de la piel, calor, dolor constante y fiebre.

La presencia de una fístula con pus indica una infección en el lugar de la prótesis².

1.4. Profilaxis

Frente a esta complicación quirúrgica de reemplazo, es primordial instaurar un tratamiento antibiótico profiláctico estándar¹ una hora antes de la intervención, que se continuará con dosis posteriores sin exceder las 24 horas².

La prevención se centra en instaurar profilaxis antibiótica 60 minutos antes de la cirugía, tiempo de intervención más corto posible, descolonización de *S.aureus*, limpieza preoperatoria con clorhexidina, uso de cementos impregnados con antibióticos y controlar las unidades formadoras de colonias (UFC) en quirófano³.

1.4.1. Profilaxis perioperatoria¹:

Consiste en administrar:

-Cefazolina 1g IV si peso<80Kg, 2g si el peso >80Kg o bien Cefuroxima 1,5g IV. Se repetirán las dosis postoperatorias de 2 a 5 ó de 3 a 4 intervalos, respectivamente.

-Si el paciente es alérgico a -lactámicos se puede emplear Vancomicina IV 1g (repetir dosis postoperatoria a las 12h) o Clindamicina IV 600-900mg (repetir 2 veces en intervalos de 6h).

Las guías clínicas de Proyecto de Prevención nacional de Infección Quirúrgica (“Guidelines from the National Surgical Infection Prevention Project”) en EEUU incluyen además otras recomendaciones como son:

-Control de la glucemia del paciente antes de la intervención.

-En pacientes en tratamiento con inmunosupresores, la dosis empleada debe ser lo más baja posible y,

-Se deben obtener urinocultivos cuando haya habido evidencia de infección del tracto urinario reciente.

2. TRATAMIENTO

2.1. Objetivo

Los microorganismos más frecuentemente aislados en las prótesis articulares son: Staphylococcus coagulasa-negativos (22%), *Staphylococcus aureus* (22%), Bacilos gramnegativos (25%), anaerobios (10%), y en menor proporción, *Streptococcus* y *Enterococcus* (21%)².

Ante un paciente con esta complicación quirúrgica, los puntos clave incluyen: eliminar el dolor, la infección e intentar preservar la funcionalidad de la articulación afectada y estabilizarla, con los menores efectos secundarios posibles².

MANIFESTACIONES CLÍNICAS³:

Las manifestaciones clínicas varían del tiempo de aparición de los síntomas. Así, la infección de las prótesis articulares se puede clasificar en tres categorías:

- **Precoz** (<3 meses tras cirugía): se instaura durante la implantación de la prótesis; se debe a patógenos virulentos como *S. aureus*, bacilos gram-negativos o anaerobios. Estas infecciones se asocian frecuentemente con la formación de hematomas o necrosis superficial de la incisión.
- **Retardada** (de 3 a 12 meses tras cirugía): también se instaura durante la implantación, y los microorganismos implicados suelen ser *Propionibacterium* spp, estafilococos coagulasa negativos o enterococos.
- **Tardía o crónica** (>12 meses tras cirugía): los microorganismos llegan a la articulación desde un foco distante por vía hematógena, por ejemplo, desde catéteres, infecciones del tracto urinario o infecciones de tejidos blandos. Los microorganismos implicados en este tipo de infecciones suelen ser *S. aureus*, estreptococos beta-hemolíticos o bacilos gram-negativos.

2.2. Recomendaciones

TRATAMIENTO⁴:

Se puede realizar un tratamiento empírico o bien un tratamiento dirigido según el microorganismo aislado tal y como se indica en el resumen de la tabla 2².

Ante la presencia de una infección, la prioridad consiste en intentar mantener la viabilidad de la prótesis implantada. Para ello se realiza un desbridamiento de los tejidos y se instaura un tratamiento antibiótico, cuyas dosis hay que individualizar en cada paciente dependiendo de su función renal y hepática y en su elección habrá que tener en cuenta el antibiograma.

FORMACIÓN DEL BIOFILM:

Un factor que contribuye al empeoramiento y la no curación de las infecciones protésicas es la formación del biofilm, particularmente con *S.aureus* y *S.epidermidis*, que se adhieren sobre las superficies inertes (en este caso sobre la prótesis), la colonizan, y forman una película que confiere resistencia al tratamiento antibiótico, ya que éstos fármacos no pueden penetrar correctamente hasta ese entorno. En este contexto, se asocia al tratamiento convencional rifampicina que penetra más y actúa sobre esta biopelícula de manera coadyuvante⁵.

RECOMENDACIONES ACTUALES DE TRATAMIENTO:

Las recomendaciones actuales² se basan en distintos criterios dependiendo del germen causal.

Si se trata de *S.aureus* el tratamiento de elección vía intravenosa o con alta biodisponibilidad vía oral (tabla 2) se mantiene de 2 a 6 semanas y se asocia rifampicina oral 300-450 mg 2 veces al día. Los antibióticos coadyuvantes a la rifampicina suelen ser ciprofloxacino o levofloxacino.

Si el paciente presenta intolerancia, alergia o existen resistencias a los antibióticos anteriores, como segunda elección se puede emplear cotrimoxazol, minociclina, doxiciclina o cefalosporinas de primera generación vía oral.

Cuando se trata de otros organismos distintos a *S. aureus* el tratamiento que se debe instaurar es el específico para ese patógeno vía intravenosa o con una alta biodisponibilidad oral durante 4-6 semanas, además se debe monitorizar al paciente para comprobar que el tratamiento es eficaz y que no produce toxicidad.

En caso de necesidad de retirada de la prótesis debido a complicaciones, la reintervención puede llevarse a cabo de dos formas*:

- **En un paso**, que consiste en realizar un desbridamiento de los tejidos y del hueso y la retirada de la prótesis, y en la misma intervención, se reemplaza por una nueva. Esta técnica es la más utilizada en Europa. Se realiza en pacientes que tienen un entorno favorable y buen aspecto de los tejidos, y cuando la infección la causan microorganismos no complicados. En algunos casos la tasa de éxito está alrededor del 80%, pero dada la falta de estudios de eficacia ésta sólo se reserva para pacientes muy concretos.
- **En dos pasos**, esta técnica es la más utilizada en Estados Unidos. Consiste en realizar un desbridamiento de los tejidos, retirar la prótesis afectada y colocar un espaciador impregnado con antibiótico, que se trata de una estructura temporal hasta que desaparezca la infección, conjuntamente con antibioticoterapia intravenosa de 4 a 6 semanas. Una vez erradicada la infección, el paciente se somete a una nueva intervención para colocarle una nueva prótesis.

Como última opción puede contemplarse la posibilidad de amputar el miembro, situación que puede resultar necesaria en determinados casos y cuando todas las demás opciones han sido agotadas.

Microorganismo	De elección	Alternativa	Comentarios
Staphylococos	SAMS Cefazolina 1-2g IV/8h ó Ceftriaxona 1-2g IV/24h	Vancomicina 15mg/kg/12h IV ó Daptomicina 6mg/kg/24h IV ó Linezolid 600mg/12h IV ó VO	VancomicinaSe recomienda el uso de Rifampicina como coadyuvante en las infecciones protésicas en conservación o en cambio de la prótesis en un paso
	SAMR Vancomicina 15mg/Kg/12h	Daptomicina 6mg/kg/24h IV Linezolid 600mg/12h IV ó VO Vancomicina 15mg/kg/12h IV ó VO	Se recomienda el uso de Rifampicina como coadyuvante en las infecciones protésicas en conservación o en cambio de la prótesis en un paso
Enterococos sensibles a penicilina	Penicilina 20-24MU/24h dividido en 6 dosis IV ó Ampicilina 12g IV/24h	Daptomicina 6mg/kg/24h IV ó Linezolid 600mg/12h IV ó VO Daptomicina 6mg/kg/24h IV ó VO	Duración 4-6 semanas Aminoglucósido opcional. Vancomicina se debe usar sólo en casos de alergia a penicilina
Enterococos resistentes a penicilina	Vancomicina 15mg/Kg/12h	Linezolid 600mg/12h IV ó VO Ciprofloxacino 750mg/12h VO ó VO ó	Duración 4-6 semanas. Aminoglucósido opcional
Pseudomonas aeruginosa	Cefepime 2g/12h IV ó Meropenem 1g/8h IV Cefepime 2g/12h IV ó	Ciprofloxacino 400mg/12h IV ó Ceftazidilima 2g/8h IV	Duración 4-6 semanas
Enterobacter	Ertapenem 1g/24h IV Usar beta-lactámico según antibiograma ó Ciprofloxacino 750mg VO/12h VO	Ciprofloxacino 750mg/12h VO ó 400mg/12h IV	Duración 4-6 semanas
Enterobacteriaceae	Penicilina 20-24MU/24h dividido en 6 dosis IV ó Ceftriaxona 2g IV/24h	Vancomicina 15mg/Kg/12h	Duración 4-6 semanas Usar vancomicina solo en caso de alergias
Streptococos beta-hemolíticos	Penicilina 20 MU/24h dividido en 6 dosis IV ó Ceftriaxona 2g IV/24h	Clindamicina 600-900mg/8h IV ó Clindamicina 300-450mg/6h VO ó Vancomicina 15mg/Kg/12h	Duración 4-6 semanas Usar vancomicina solo en caso de alergia
Propionibacterium			
acnes			

TABLA 2. Recomendaciones actuales de tratamiento²

3. CASO CLÍNICO

Motivo de ingreso

Varón de 52 años que acude a urgencias por fiebre de 4 días de evolución de hasta 40°C.

Antecedentes Personales

- No alergias medicamentosas.
- Hipertensión arterial.
- Dislipemia.
- Diabetes mellitus tipo 2 de 15 años de evolución en tratamiento con antidiabéticos orales con mal control glucémico.
- Intervenciones quirúrgicas: Prótesis de tobillo derecho hace aproximadamente 2,5 años por fractura tras caída de moto.
- Tratamiento habitual: Metformina/Vildagliptina 1000/50 mg /24h, Glimepirida 4 mg/24h, Fenofibrato 145 mg/24h, Omeprazol 20 mg/24h y Telmisartan 80 mg/24h.

Evolución clínica y tratamiento

Se trata de un paciente con antecedente de traumatismo en tobillo derecho en el que presentó grave afectación con pérdida de stock óseo, subluxación tibio astragalina y pérdida completa del espacio articular. Se le intervino quirúrgicamente realizándose artroplastia total en tobillo derecho. La evolución clínica hasta el momento fue satisfactoria, en el que el paciente recuperó parcialmente la movilidad.

A los 2,5 años de la intervención quirúrgica el paciente acude a urgencias por fiebre de 4 días de evolución de hasta 40°C. Refiere traumatismo en miembro inferior derecho (MID) y desde entonces enrojecimiento e inflamación del mismo junto con úlcera necrótica a nivel del 5º dedo del pie derecho. Refiere además, incontinencia urinaria e impotencia funcional con incapacidad para la deambulación. En la analítica al ingreso presenta como alteraciones principales: procalcitonina 47,2 ng/mL, Na 114 mg/dL (corregido con glucemia 121 mg/dL), glucosa 491 mg/dL, velocidad de sedimentación globular (VSG) 120 mm 1ªh y Proteína C reactiva (PCR) 267,5 mg/L, entre otras. Se le extraen hemocultivos y se le pauta tratamiento antibiótico empírico con piperacilina/tazobactam 4/0,25 g/8h y clindamicina 600 mg/6h.

Ingres a cargo del servicio de Medicina Interna con diagnóstico de celulitis MID, trombosis venosa superficial, shock séptico secundario a celulitis MID e hipona-

tremia. El hemocultivo extraído el día del ingreso da positivo para *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SAMS), por lo que se decide suspender piperacilina/tazobactam, continuándose el tratamiento con clindamicina y añadiéndose cloxacilina 2 g cada 4 horas. En el 4º día del ingreso el paciente presenta mejoría de la infección a nivel local pero con persistencia de la fiebre, por lo que se añade rifampicina 600 mg cada 24 horas al tratamiento y se extraen 2 nuevos hemocultivos.

El paciente presenta fracaso renal agudo reagudizado, continúa con la hiponatremia, se aprecia mejoría en las cifras de glucemia, pero comienza con disnea de reposo, por lo que se instaura oxigenoterapia. La analítica de ese día muestra cifras de procalcitonina 3,9 (↓) pero se mantiene la afectación renal y aparecen datos de coagulopatía leve.

El 5º día del ingreso se realiza limpieza quirúrgica de la infección del MID (pie/to-billo) y el paciente ingresa a cargo de Anestesia y Reanimación dada la situación clínica que presenta: tendencia a la hipotensión y saturación O₂ 89-90% donde se mantiene el tratamiento antibiótico. Es diagnosticado de shock séptico secundario a artritis séptica, celulitis en MID, tromboflebitis superficial en MID y síndrome de disfunción multiorgánica: insuficiencia aguda con lesión pulmonar aguda, insuficiencia renal aguda en la cual se han precisado técnicas continuas de depuración extrarrenal y coagulopatía, además de los anteriores mencionados. A los 10 días de ingreso en este servicio, y tras buena evolución, el paciente pasa a planta a cargo de Medicina Interna. En planta el paciente evoluciona favorablemente, se mantiene afebril, aunque algunos días refiere sensación de disnea. El día 19 post-ingreso modifican la pauta de clindamicina a 600 mg cada 8 horas y el día 22 post-ingreso el paciente presenta supuración espontánea en la zona intervenida, por lo que se envía a microbiología muestras del exudado para su cultivo (resultado negativo).

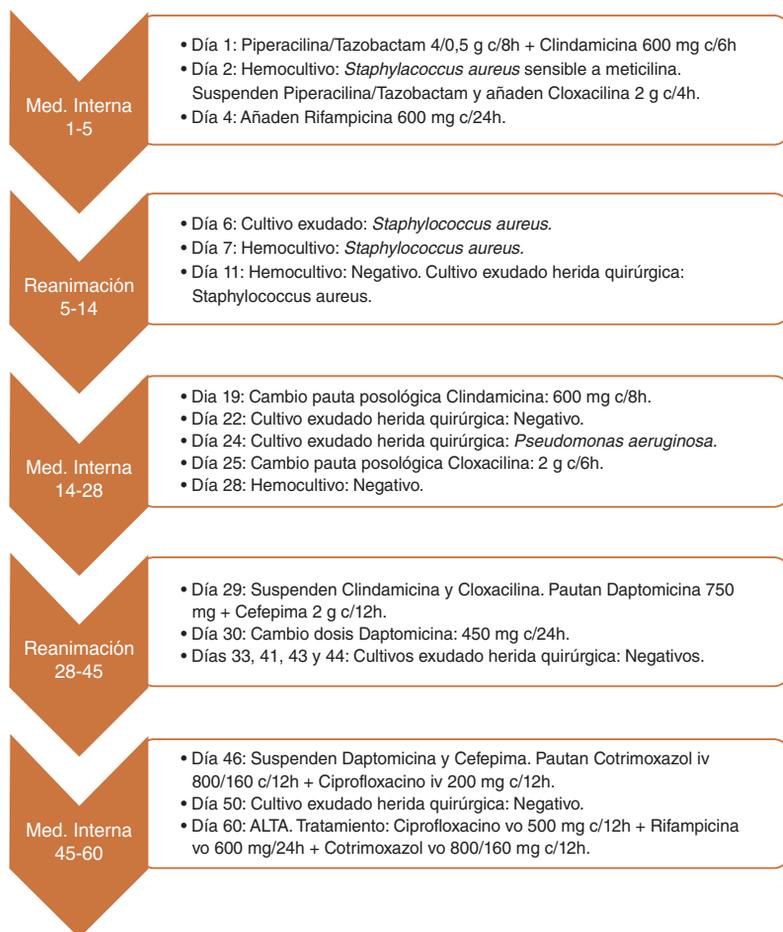
El 25 día post-ingreso realizan un nuevo ajuste del tratamiento antibiótico, modificándose la pauta posológica de cloxacilina a 2 g cada 6 horas.

En los días posteriores el paciente continúa con disnea importante, está taquipneico y presenta signos severos de descompensación hidrópica por fallo cardíaco con derrame pleural y linfagitis.

En función de la evolución clínica sistémica y local se decide la retirada de la prótesis con realización de colgajo cutáneo y el paciente de nuevo pasa a cargo de Anestesia y Reanimación. Desde su ingreso en este servicio (días 29 → 45 post-ingreso) se modifica el tratamiento antibiótico a Daptomicina 750 mg (día 1) y 450 mg cada 24 horas (dosis sucesivas) + Cefepima 2 g cada 12 horas + Rifampicina 600 mg cada 24 horas, presentando picos febriles aislados con cultivos negativos de los exudados, salvo en el cultivo del exudado de la herida quirúrgica del día 32 post-ingreso en el que se aísla *Pseudomonas aeruginosa* (sensible a todos los antibióticos testados: Cefotaxidima, Imipenem, Tobramicina, Ciprofloxacino, Levofloxacino, Gentamicina y Piperacilina/Tazobactam). El pa-

ciente pasa a planta el día 45 post-ingreso encontrándose hemodinámicamente estable.

En su paso a planta modifican el tratamiento antibiótico a Cotrimoxazol IV 800/160 cada 12 horas + Ciprofloxacino IV 200 mg cada 12 horas + Rifampicina 600 mg cada 24 horas. Durante su estancia evoluciona favorablemente, con resultados negativos de todos los cultivos de exudados extraídos, dando de alta al paciente el día 60 post-ingreso en tratamiento por vía oral con Ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas + Rifampicina 600 mg cada 24 horas + Cotrimoxazol 800/160 mg cada 12 horas durante 8 semanas más.



Discusión

El diagnóstico de la infección de prótesis articulares requiere la valoración conjunta de factores como dolor constante, fiebre (que aparece en menos de la mitad de los casos) y algunos signos locales como eritema, calor e induración en la piel⁶. Además, ciertos parámetros hemáticos como la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva suelen estar elevados y ayudan al diagnóstico. El paciente descrito cumple con estos criterios, y además, la determinación del agente causal no solo confirma el diagnóstico, sino que permite un tratamiento específico una vez conocida la sensibilidad del microorganismo⁶. Un cultivo negativo no excluye la infección. En el caso del paciente, desde un primer momento se obtuvieron cultivos positivos, lo que permitió llevar a cabo una terapia dirigida.

En una gran mayoría de infecciones protésicas se requiere un tratamiento combinado médico-quirúrgico con desbridamiento o retirada de la prótesis y antibioticoterapia para lograr la erradicación de la infección⁷. Sólo se puede intentar salvar las prótesis infectadas que se mantienen ancladas y con buen estado funcional, particularmente cuando se trate de microorganismos cuya sensibilidad in vitro permita tratamientos por vía oral a largo plazo, como sucede con los del género *Staphylococcus*; sin embargo la aparición de una artritis séptica acompañada de un cuadro de sepsis grave, es sin duda una indicación urgente de retirada de la prótesis⁸. En el caso del paciente, se intentó en un primer momento salvar la prótesis realizando limpieza quirúrgica combinada con tratamiento antibiótico, pero dada la evolución clínica que presentó (shock séptico con síndrome de disfunción multiorgánica) fue necesaria la retirada de la misma.

Los cocos gram positivos, en concreto el género *Staphylococcus*, son los microorganismos más frecuentes causantes de las infecciones de prótesis articulares⁶ como es el caso del paciente mencionado. En concreto, *Staphylococcus aureus*, tiene la capacidad, una vez colonizada la superficie tisular o protésica, de constituir una biocapa bacteriana mediada principalmente por la producción de una sustancia denominada polisacárido de adhesión intracelular. La constitución de biocapas bacterianas protege a *Staphylococcus aureus* de la actividad de los mecanismos de defensa del huésped y de los antimicrobianos y explica la dificultad de erradicar infecciones asociadas a dispositivos protésicos sin la retirada de los mismos⁹.

En la infección estafilocócica (por microorganismos sensibles a la metilina) se recomienda la terapia combinada con rifampicina y otro antibiótico. La utilidad de la rifampicina radica en su buena actividad sobre *Staphylococcus spp.* ya que actúa en la fase estacionaria bacteriana y tiene muy buena penetración en tejidos, fluidos corporales y en el interior de los fagocitos, además de tener la habilidad de erradicar microorganismos dentro de la biocapa que producen algunas especies de *Staphylococcus spp.*, como es el caso de *Staphylococcus aureus*. Rifampicina no se debe de usar en monoterapia por el rápido desarrollo de resistencias^{2,8}.

En el caso del paciente, desde un primer momento se instauró tratamiento antibiótico combinado de Rifampicina + otros antibióticos dirigidos por vía intravenosa, pero estos se fueron modificando a lo largo del ingreso dada la crítica evolución que presentó el paciente.

Por último, la posibilidad de un tratamiento combinado por vía oral permite que los pacientes puedan continuar el tratamiento antibiótico de forma ambulatoria una vez han recibido el alta hospitalaria. Una de las combinaciones más recomendadas en las distintas fuentes consultadas es Rifampicina + fluorquinolona (Levofloxacin o Ciprofloxacino) y como alternativas a la fluorquinolona, Cotrimoxazol, Minociclina o Doxiciclina, cefalosporina o penicilina². En el caso del paciente, éste recibió el alta con Rifampicina + Ciprofloxacino + Cotrimoxazol, que son los fármacos recomendados, pero puesto que se trata de una triple terapia antibiótica, ésta no estaría claramente justificada.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Berbari E, Baddour LM. Epidemiology and prevention of prosthetic joint infections. [Internet] Versión 20. Fecha de actualización sept 2013. Fecha consulta feb 2013. Disponible en: www.uptodate.com.
2. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, Rao N, Hanssen A, Wilson WR. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the infectious diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013 Jan; 56(1):e1-e25.
3. Berbari E, Baddour LM. Clinical manifestations and diagnosis of prosthetic joint infections. [Internet] Versión 12. Fecha de actualización jul 2013. Fecha consulta feb 2013. Disponible en: www.uptodate.com.
4. Berbari E, Baddour LM. Treatment of prosthetic joint infections. [Internet] Versión 13. Fecha de actualización: jul 2013. Fecha consulta feb 2013. Disponible en: www.uptodate.com.
5. Dale W, Bratzler, E, Patchen Dellinger, Keith M. Olsen, Trish M. Perl, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health-Syst Pharm*. 2013; 70:195-283.
6. Guerrero A, Ariza J, Gomis M; Barberan J, Sánchez C, Barros C. Infecciones osteoarticulares y de partes blandas. Protocolos clínicos SEIMC 2006. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. [citado 22 Feb 2013] Disponible en: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos/>
7. Ariza J, Euba G, Murillo O. Infecciones relacionadas con las prótesis articulares. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26:380–90.
8. Barberán J, Bouza E, Aguado JM, Aranza JR, García-Rodríguez JA, Prieto J, et al. Diagnóstico, tratamiento y prevención de la infección de prótesis articulares. *Rev Esp Quimioterap*. 2003;16:467-78.

9. Pahissa A, Soler H, Soto A, Matos L, Serrano E, Roig MA editores. Infecciones producidas por *Staphylococcus aureus*. 1ª ed. Barcelona (España): Marge Books ed.; 2009: 15-29.

Osteomielitis

Autores: Ana Ramírez Córcoles, Gregorio Romero Candel

Revisor: María Rosa Garrigues Sebastián

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

1. INTRODUCCIÓN

La osteomielitis se define como una enfermedad infecciosa causada por bacterias, micobacterias u hongos que afecta a las estructuras óseas: la médula, la cortical o ambas.

Pacientes politraumatizados, diabéticos con lesiones en los pies, pacientes con úlceras por presión y portadores de implantes osteoarticulares son candidatos a sufrir este tipo de infecciones. El aumento de este tipo de patologías ha hecho aumentar la incidencia de la osteomielitis en los últimos años¹.

Actualmente no existe una clasificación sencilla y universalmente aceptada de la osteomielitis, pero existen dos clasificaciones de importancia, una descrita por Cierny y Mader y otra por Lee y Waldvogel¹.

Cierny y Mader definen varios grupos diferentes al combinar la localización anatómica en el hueso (medular, superficial, localizada, o difusa), el grado de inmunosupresión del huésped y la existencia de factores locales.

Lee y Waldvogel clasifican la osteomielitis según la duración de los síntomas (aguda o crónica) y según el mecanismo de infección (hematógena o por contigüidad). La osteomielitis hematógena predomina en la población pediátrica y suele afectar a las metáfisis de los huesos largos, sobre todo el fémur y la tibia. En la actualidad la forma más prevalente es la osteomielitis por contigüidad, se produce por extensión de un foco infeccioso adyacente o por inoculación directa por un traumatismo abierto o en un acto quirúrgico y la subdividen según el grado de insuficiencia vascular asociada. En edad avanzada o con neuropatías periféricas pueden ser secundarias a úlceras por presión¹.

Así podemos distinguir la osteomielitis según:

- 1) Evolución: aguda, crónica y subaguda.
- 2) Patogenia: hematógena o primaria, isquémica y contigua (postraumática o postquirúrgica).
- 3) Extensión: cortical, medular, etc.
- 4) Etiología: monomicrobiana, polimicrobiana, estafilocócica, pseudomónica, tuberculosa, etc.

- 5) Localización: vertebral, esternal, púbrica, etc.
- 6) Características del huésped: neonatal, anciano, diabético, inmunodeprimido, usuario de drogas por vía parenteral (UDVP), etc.

De esto se desprende que cada forma clínica es diferente así como también lo pueden ser sus tratamientos².

La infección ósea puede estar causado por cualquier tipo de microorganismo, pero predominan las bacterias y entre ellas la causado por gram positivos.

Los principales microorganismos causantes de la infección son¹ :

- *S. aureus* es el microorganismo más frecuentemente aislado en todas las formas clínicas de osteomielitis.
- *S. epidermidis* se relaciona más con infecciones del material de osteosíntesis y prótesis articulares.
- En la infancia son habituales también los estreptococos y *H. influenzae*.
- *Pseudomonas* afecta con mayor frecuencia a usuarios de drogas por vía IV, pie diabético, heridas quirúrgicas y procesos nosocomiales.
- *Salmonella typhi* es un germen frecuente en los pacientes con anemia falciforme y la *Pasteurella multocida* se relaciona con infecciones secundarias a mordeduras de animales.
- Los anaerobios pueden afectar a los huesos de la cara y pies diabéticos.
- La osteomielitis de la columna y articulaciones sacro ilíacas suele relacionarse con el *M. tuberculosis* y *Brucella*.
- En la osteomielitis crónica destaca la presencia de múltiples gérmenes, el más frecuente *E. coli*, aunque también *Proteus* y enterobacterias.
- Algunos estudios refieren una mayor predisposición del *S. aureus* por huesos pélvianos y planos como escápula y esternón.

2. TRATAMIENTO

El diagnóstico y tratamiento precoz de la osteomielitis es fundamental para evitar cirugía y la cronicidad de la enfermedad³.

Las muestras más fiables son las de hueso, obtenidas por biopsia en el momento de la cirugía, en la punción de un absceso y los hemocultivos

Una vez recogidas las muestras de cultivo debe iniciarse el tratamiento empírico.

Pueden indicarse antibióticos para cubrir microorganismos gram positivos y gram negativos a la espera del resultado del cultivo.

No existe consenso sobre la duración concreta del tratamiento.

Los mejores resultados se obtienen con la administración de antibióticos en dosis altas, durante un tiempo mínimo de 4-6 semanas en situaciones en las que se obtiene una adecuada vascularización en el foco de infección.

Un factor a tener en cuenta es la penetración en hueso de los antimicrobianos utilizados. Una publicación reciente muestra que¹:

ANTIBIÓTICO	Csérica (µgr/ml)	Concentración hueso (µgr/ml)	% Hueso
Ciprofloxacino(VO)	2.9	1.4	48%
Ciprofloxacino(VO)	7.5	7.4	99%
Moxifloxacino (VO)	3.7	1.2	49%
Moxifloxacino (IV)	4.9	1.9	39%
Clindamicina (IV)	8.5	3.8	45%
Metronidazol (IV)	34	27	79%
Linezolid (VO)	23	8.5	37%
Tmp/smx	7.4/143	3.7/19	50%/15%
Rifampicina	2	5	10%

Tabla 1. Penetración de antibioticos en hueso⁴ VO: vía oral; IV: vía intravenosa

También deberíamos tener en cuenta la terapia secuencial en algunos pacientes ya que hay evidencias en la literatura que sitúan al tratamiento oral en igualdad frente al parenteral en cuestión de eficacia, especialmente cuando están recomendados quinolonas, Linezolid o Clindamicina. En cualquier caso, si la evolución es favorable, el tratamiento puede administrarse por vía oral a partir de la primera-segunda semana, siempre de acuerdo con el antibiograma. No hay evidencias de mejores resultados con tratamientos más prolongados².

Según los diferentes tipos de osteomielitis utilizaremos diferentes estrategias, así para:

- La osteomielitis aguda requieren un tratamiento empírico rápido, previa recogida de muestras adecuadas mientras que,
- Osteomielitis crónica es preferible esperar a conocer el agente causal.

Los requisitos que deben de cumplir un antibiótico para se utilizados en la osteomielitis deben incluir¹:

- Bactericida
- Buena penetración en el tejido óseo
- Actividad en condiciones de ph bajo anaerobiosis

- Administración vía parenteral y oral
- Elevada disponibilidad oral
- Estables a los mecanismos de resistencia bacteriana
- Eficacia clínica demostrada
- Buena biodisponibilidad
- Bajo coste

TRATAMIENTO DE LA OSTEOMIELITIS*		
Microorganismo	Tratamiento elección	Alternativa
<i>S. aureus</i> , coagulasa(-) sensible a meticilina	Cloxacilina(+vancomicina hasta resultado del cultivo)	Ciprofloxacino o levofloxacino + rifampicina
<i>S. aureus</i> , coagulasa(-) resistente a meticilina	Vancomicina + rifampicina Penicilina IV	Linezolid + rifampicina
<i>Streptococcus</i>	Ciprofloxacino	Ceftriaxona
Gram negativos	Ciprofloxacino	Ceftriaxona
Gram(-)no fermentador	+ aminoglucósido	Imipenem+ aminoglucósido
Anaerobios	Amoxicilina/ácido clavulánico	Moxifloxacino o clindamicina
<i>M. tuberculosis</i> y <i>Brucella</i>	Similar al tratamiento de otras localizaciones	

Tabla 2: Tratamiento de la osteomielitis

3. CASO CLÍNICO: Osteomielitis en el paciente diabético

Motivo de ingreso

Varón de 45 años, diabético que acude a consultas externas de la unidad de enfermedades infecciosas (UEI) por empeoramiento e inflamación alrededor de una lesión en pie izquierdo, por lo que ingresa a cargo de la UEI.

Antecedentes personales

- No alergias medicamentosas conocidas. No HTA. No DLP
- Diabetes Mellitas (DM) tipo2 con mal control de la glucemia
- Retinopatía diabética leve
- Neuropatía periférica en relación a DM mal controlada
- Pancreatitis aguda en el año 2000 de origen etílico.

- Varios ingresos por úlcera sobreinfectada con absceso interdigital entre tercer y cuarto dedo del pie izquierdo
- Aislamiento en exudado de úlcera en el último ingreso de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (SARM).

Evolución clínica y tratamiento

A su llegada a planta se solicita bioquímica, hemograma y hemocultivos. Se inicia tratamiento empírico con levofloxacin 500 mg/24 h IV y linezolid 600 mg/12 h IV.

Exploración física al ingreso: Afebril. TA 179/100 mmHg. Miembro inferior izquierdo (MI): orificios fistulosos de 1x2 cm en base de 3ª falange proximal de 1 cm de profundidad con zona hiperqueratósica alrededor y exudado seroso. Celulitis en región interdigital y anterior de 3º y 4º dedos del pie izquierdo.

Exploraciones complementarias:

- Hemograma: Leu 5.890, Hb: 11 g/dl, Plaquetas 225.000/mm³
- PCR 140 mg/L; VSG 76 mm 1ªh
- Bioquímica: Glucosa 210 mg/dL, resto de parámetros en rango normal
- Rx pie izquierdo: Se aprecia destrucción ósea en falange proximal (articulación metatarsofalángica) del tercer dedo del pie izquierdo.
- Revisión de la Resonancia magnética nuclear (RMN) del anterior ingreso (octubre 2012): Ulceración abierta a la piel en la base del tercer metatarsiano que se comunica con un absceso de aproximadamente 35 x 6 mm interdigital entre el tercer y el cuarto dedo y hasta el dorso del pie con afectación inflamatoria difusa, con afectación articular y captación de contraste por osteomielitis.

A continuación, se presentan los resultados de las diferentes pruebas realizadas al paciente durante el ingreso:

Día ingreso/Fecha	Glucosa mg/dL	Hb g/dL (12-16)	VSG 1-20 mm 1ªh	PCR mg/L (0-5)	Neutrófilos x10 ³ /mcl (1.8-7.5)	Leucocitos x10 ³ /mcl (4-10)
1 21/12/2012	210	11	76	140	3,98	5,89
6 26/12/2012	205	11,1	58	16,5	1,55	3,52
8 28/12/2012	160	12	-	-	1,92	4,48
15 04/01/2013	148	11,8	50	6,6	1,92	4,42
20 09/01/2013	147	12,7	27	6,7	2,54	5,32
24 13/01/2013	101	11,5	-	-	3,86	6,22
25 14/01/2013	152	11,6	39	15,3	2,34	4,32

Tabla 1. Datos analíticos. Hb (Hemoglobina); PCR (Proteína C Reactiva)

Día ingreso	Hemocultivos
12	<p>Abundante <i>P. aeruginosa</i>. SENSIBLE: Levofloxacino RESISTENTE: Amikacina, Gentamicina, Meropenem, Ceftazidima, Imipenem/Cilastatina, Tobramicina, Piperacilina/Tazobactam. INTERMEDIO: Ciprofloxacino</p> <p>Abundante <i>P.aeruginosa</i> SENSIBLE: Amikacina, Meropenem, Ceftazidima, Tobramicina, Piperacilina/Tazobactam. INTERMEDIO: Levofloxacino, Gentamicina, Imipenem/Cilastatina</p>

Tabla 2. Hemocultivos

Día recogida muestra	Muestra	Resultado (29/12/2012)
26/12/2012	Frotis nasal	Negativo
"	Frotis inguinal	Negativo
"	Frotis axilar	Negativo
SE LEVANTA AISLAMIENTO DE CONTACTO POR ESTUDIO COLONIZACIÓN NEGATIVO		

Tabla 3. Cultivo colonización SARM

Día ingreso	Pruebas de imagen
7	Radiografía (Rx) de pie: destrucción ósea en falange proximal del tercer dedo del pie izquierdo.
18	RM: (Se compara con previa de 26/10/2012): Ulceración abierta a la piel en la base del tercer metatarsiano que se comunica con un absceso de aproximadamente 35x 6 mm interdigital entre el tercer y el cuarto dedo y hasta el dorso del pie en relación con afectación inflamatoria difusa, con afectación articular y y aumento de la afectación del tercer metatarsiano en relación con osteomielitis.

Tabla 4. Pruebas de imagen

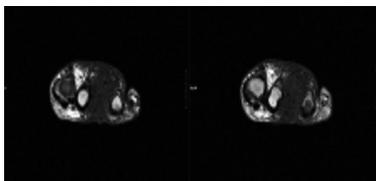


Imagen1. RMN pie izquierdo ingreso octubre 2012

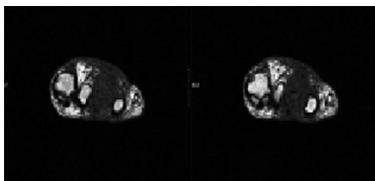


Imagen2. RMN pie izquierdo ingreso diciembre 2012

Ingresos previos:

- Agosto 2009: Ingreso por absceso plantar izquierdo. Se inició tratamiento con amoxicilina/clavulánico y ciprofloxacino con buena respuesta. Se aisló *Streptococcus agalactiae* y *Streptococcus haemolyticus*. En RMN no se aprecian datos de osteomielitis.
- Septiembre 2009: Ingresos por fiebre, supuración pie izquierdo y edema e inflamación pierna izquierda. Se pauta tratamiento antibiótico con Linezolid con buena evolución de la placa de celulitis y cierre de la úlcera plantar. Se aisló *Staphylococcus coagulans* negativo y *Corynebacterium sp.*
- Mayo 2010: celulitis y absceso plantar izquierdo por *Staphylococcus aureus* sensible a Imipenem y *Corynebacterium* sensible a clindamicina, por lo que se comienza tratamiento con desaparición de la placa de celulitis y disminución del exudado de la herida.
- Noviembre 2012: úlcera en cara dorsal, entre 3^o-4^o dedo del pie izquierdo que se comunica (con torunda) con orificio de úlcera plantar de unos 2 cm de diámetro. No purulento. En tratamiento antibiótico desde hacía 20 días con Amoxicilina-clavulánico y Ciprofloxacino. Al ingreso recibió tratamiento empírico con cefepime y linezolid, que después se modificó a Cotrimoxazol y Ciprofloxacino previo al alta según antibiograma (*Staphylococcus aureus* meticilin resistente sensible a Cotrimoxazol y Linezolid, *Pseudomonas aeruginosa* sensible a Ciprofloxacino y *Proteus mirabilis* sensible a ciprofloxacino).

Se aísla SARM en exudado de la úlcera y se instaura aislamiento aéreo y de contacto por SARM.

Tratamiento al alta con Cotrimoxazol y Ciprofloxacino hasta completar 6 semanas de tratamiento.

Ingreso actual:

- Diciembre 2012: Empeoramiento úlcera plantar con supuración a pesar de encontrarse en tratamiento antibiótico con Ciprofloxacino y Cotrimoxazol desde el ingreso anterior.

El día del ingreso el paciente no presenta fiebre ni dolor. Se observa inflamación alrededor de la lesión que el paciente percibe desde hace 48 horas.

Se lleva a cabo aislamiento aéreo y de contacto debido al SARM aislado en ingreso anterior. Se instaura tratamiento antibiótico empírico, inicialmente con Levofloxacino y Linezolid, éste último posteriormente se suspende por neutropenia, comenzando entonces tratamiento con imipenem (tabla 5). Días después se cambia tratamiento antibiótico a Levofloxacino y Ceftazidima según antibiograma, con mala evolución clínica, por lo que se solicita nueva RMN (tabla 4). El día 22 de ingreso es valorado por cirugía vascular y finalmente se decide amputación del pie izquierdo ya que persiste afectación inflamatoria con abscesos asociados a osteomielitis de la falange proximal del tercer dedo y la diáfisis del metatarsiano.

	<i>Linezolid</i>	<i>Levofloxacino</i>		
1	600mg/12h iv	500mg/24h iv		
2	"	"		
3	"	"		
4	"	"		
5	"	"		
6	Se suspende por neutropenia	"	<i>mipenem</i> 500 mg/6h	
7	X	"	"	
8		"	"	
9		"	"	
10		"	"	
11		"	"	
12		"	X	<i>Ceftazidima</i> 1g/12h iv
13		"		"
14		500 mg/24h vo		"
15		"		"
16		"		"
17		"		"
18		"		"
19		"		"
20		"		"
21		"		"
22		"		"
22	<i>cirugía</i>			"
23		X		X
24				

Amputación pie izquierdo

Tabla 5. Tratamiento antibiótico durante el ingreso hospitalario

La osteomielitis es una de las complicaciones más frecuentes de los pacientes diabéticos debido a la vasculopatía y neuropatía asociada a estos pacientes. La coexistencia de ambas enmascara los síntomas clínicos de la infección y ello dificulta la cicatrización de las heridas⁵

En cuanto al diagnóstico de la osteomielitis, ningún dato aislado es suficiente, sino que debe basarse en la combinación de signos y exploraciones complementarias⁵. En nuestro caso, los reactantes de fase aguda, como son la VSG y PCR, estaban elevados al ingreso, lo que sugería inflamación activa. También se realizó una radiografía de pie izquierdo que mostraba destrucción ósea, aunque esta prueba es poco sensible y lo único que indica es una alteración anatómica. Una prueba de mayor especificidad y sensibilidad que la radiografía es la RMN (tabla 4), que se realizó el día 17 de ingreso, y se comparó con la RMN realizada el anterior ingreso (imagen 1), en la que se observaban lesiones compatibles con OM. Es conveniente la confirmación histopatológica mediante biopsia para un diagnóstico más preciso de OM⁶. En nuestro caso, no se llevó a cabo dicha prueba, se diagnosticó OM dada la profundidad de la lesión (35 x 6 mm interdigital en la base entre el tercer y el cuarto dedo y hasta el dorso del pie) y las pruebas de imagen realizadas.

Los microorganismos más frecuentes en pie diabético son cocos gram positivos (CGP), siendo en más del 50% de los casos *Staphylococcus aureus*, aunque suelen ser polimicrobianas y estar también implicadas bacterias gramnegativas, fundamentalmente *Pseudomonas*, y anaerobias⁶. Por ello se debe comenzar tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro y desescalar una vez se obtenga el antibiograma².

En este caso se aislaron diferentes microorganismos en cada uno de sus ingresos, CGP aerobios (*Staphylococcus aureus*) y anaerobios (*Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus haemolyticus*) y bacilos gram negativos (BGN) (*Pseudomonas*), lo que muestra la gran variedad microbiana en pacientes con infección por pie diabético.

El paciente al ingreso se encontraba en tratamiento con Ciprofloxacino y Cotrimoxazol ya que todavía no había completado las 6 semanas de tratamiento prescrito en ingreso anterior, se recogió mediante aspiración una muestra del exudado de la úlcera que se mandó a microbiología para cultivar y se cambió el tratamiento antibiótico a levofloxacino y linezolid.

Existen numerosos estudios de fluorquinolonas para el tratamiento crónico de osteomielitis, la mayoría de estos demostraron tasas de curación del 60-80%^{7,8,9}. El tratamiento con cotrimoxazol también ha demostrado una elevada eficacia en el tratamiento de OM crónica con tasas de curación del 45%⁷. Se debe realizar terapia empírica dirigida contra SARM en paciente con antecedentes de infección por este patógeno⁶.

El tratamiento empírico con el que comenzó el paciente fue:

- Levofloxacin, quinolona de tercera generación activo frente a BGN y CGP aerobios. El ciprofloxacino es más activo frente a *Pseudomonas*, pero el paciente ya estaba en tratamiento con ciprofloxacino varias semanas con mala evolución, por ello se decidió cambiar a Levofloxacin, quinolona de más amplio espectro.
- Linezolid, activo frente a *Staphylococcus aureus* meticilin resistente, debido a la infección por SARM aislado durante el ingreso anterior. Además se llevó a cabo el aislamiento del paciente hasta que se informó como negativo el estudio de colonización por SARM (tabla 3). El Cotrimoxazol también es activo frente a SARM, pero se consideró cambiarlo por Linezolid dada la mala evolución del paciente. Al 6º día de tratamiento, se suspendió el Linezolid por neutropenia ($1,55 \times 10^3$ /mcl), y se pautaó imipenem, antibiótico con buena penetración al hueso^{6,10,11} y de amplio espectro activo frente a microorganismos gram negativos aerobios, microorganismos anaerobios y microorganismos gram positivos aerobios, excepto SARM.

Una vez se obtuvieron los resultados del cultivo, se modificó el tratamiento según el antibiograma⁶: se aislaron dos cepas diferentes de *Pseudomonas aeruginosa* (tabla 2), una cepa multiresistente sensible sólo a Levofloxacin y otra cepa con sensibilidad intermedia a Levofloxacin e Imipenem y sensible a Cefazidima; por lo que se continúa con Levofloxacin, se suspende Imipenem y se añade Cefazidima al tratamiento.

Tras 13 días de tratamiento con levofloxacin IV se pasó a vía oral, ya que se ha demostrado que las quinolonas vía oral presentan un elevado grado de penetración en el hueso^{12,13}.

La duración del tratamiento de la OM es entre 6 – 18 semanas, (mínimo 4 semanas)¹². El paciente completó 12 semanas de tratamiento antibiótico, ya que recibió tratamiento antibiótico desde el día 1 del anterior ingreso (octubre 2012) hasta el día 23 del último ingreso (diciembre 2012) sin descanso, y no se observó mejoría clínica ni radiológica (se pidió una nueva RMN que se comparó con la RMN del ingreso anterior en la que no se observó mejoría) (Imagen 1 y 2).

En muchos casos el tratamiento antibiótico en la OM en pie diabético no es suficiente, y se requiere amputación¹¹. El paciente fue valorado por el servicio de cirugía vascular y se decidió amputación tarsometatarsiana del tercer dedo del pie izquierdo por los numerosos ingresos y la mala evolución del paciente a pesar de tratamiento antibiótico específico.

Conclusiones

- La OM es una complicación frecuente de los pacientes diabéticos y es una de las principales causas de amputación.

- La coexistencia de vasculopatía y neuropatía en los pacientes diabéticos enmascaran los síntomas clínicos de la infección y dificultan la cicatrización de las úlceras, siendo la causa de la mala evolución de estos pacientes.
- El tratamiento antimicrobiano debe ser:
 - Guiado por el antibiograma
 - Tratamiento prolongado (6-18 semanas)
- En muchos casos no es eficaz y se requiere amputación
- *Pseudomonas aeruginosa* es un patógeno frecuente en osteomielitis asociadas a pie diabético.
- En muchas ocasiones recidiva al cabo de meses (o años) de estar aparentemente curada.

4. BIBLIOGRAFÍA:

1. Ariza J, Gomis M, Barberán J, Sánchez. C, Barros C. Infecciones osteoarticulares y de partes blandas. Protocolos clínicos SEIMC. VI. Disponible en <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos/proto6.htm>
2. Gutiérrez Saborido D, Ruiz Blasco E, Pelayo García G, Sancha Díez MD, Martín Aspas A. Protocolo terapéutico de la osteomielitis. *Medicine* 2010;10:3594-6.
3. Naya Cendón Ch, Blasco Rodríguez E, Rodríguez de la Iglesia MA. Osteomielitis. Revisión 23 Diciembre de 2011. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/osteomielitis/>. (Acceso 14/04/2012)
4. Spellberg B, Lipsky BA. Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis.* 2012 Feb 1;54(3):393-407.
5. Butalia S PV, Sargeant RJ, Detsky AS, Mourad O. Does this patient with diabetes have osteomyelitis of the lower extremity? *JAMA.* 2008;299(7):806-13.
6. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.*2012;54(12):e132-73.
7. Spellberg B, Lipsky BA. Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis.*2012;54(3):393-407.
8. Gilbert DN, Tice AD, Marsh PK, Craven PC, Preheim LC. Oral ciprofloxacin therapy for chronic contiguous osteomyelitis caused by aerobic gram-negative bacilli. *Am J Med.* 1987;82(4A):254-8.
9. Peterson LR, Lissack LM, Canter K, Fasching CE, Clabots C, Gerding DN. Therapy of lower extremity infections with ciprofloxacin in patients with diabetes mellitus, peripheral vascular disease, or both. *Am J Med.* 1989;86(6 Pt 2):801-8.
10. Wittmann DH, Kuipers TH, Fock R, Holl M, Bauernfeind A. Bone concentrations of imipenem after a dose of imipenem/cilastatin. *Infection.* 1986;14 Suppl 2:S130-7.

11. MacGregor RR, Gibson GA, Bland JA. Imipenem pharmacokinetics and body fluid concentrations in patients receiving high-dose treatment for serious infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986;29(2):188-92.
12. Rao N, Ziran BH, Lipsky BA. Treating osteomyelitis: antibiotics and surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127 Suppl 1:177S-87S.
13. Landersdorfer CB, Bulitta JB, Kinzig M, Holzgrabe U, Sorgel F. Penetration of antibacterials into bone: pharmacokinetic, pharmacodynamic and bioanalytical considerations. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(2):89-124.

Infección del tracto urinario en el anciano

Autores: Cristina Blázquez Romero, Sara Ibáñez García, Alberto Martín Siguero

Revisor: Raúl Pérez Serrano

Hospital General Universitario de Ciudad Real

1. INTRODUCCIÓN¹

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son una de las infecciones adquiridas en la comunidad más comunes en los ancianos².

En los pacientes geriátricos, la ITU con frecuencia tiene una presentación clínica atípica, una mayor prevalencia de comorbilidades y un riesgo aumentado de interacción entre fármacos y entre enfermedades. Además, existe un mayor riesgo de infección por patógenos clásicamente considerados nosocomiales y de bacteriemia y otras complicaciones sépticas.

Los factores que influyen en la elevada incidencia de ITU en el anciano son:

- presencia de sonda urinaria
- enfermedades neurológicas
- capacidad funcional disminuida del anciano
- presencia de alteraciones mentales
- utilización previa de antibióticos
- diabetes mellitus
- enfermedad prostática, debido a que produce la obstrucción del tracto urinario inferior, así como la instrumentación que esta obstrucción comporta
- proceso patológico que cause obstrucción del tracto urinario
- menopausia, debido a la disminución en la concentración de estrógenos vaginales.

El **diagnóstico etiológico** de la infección urinaria es más difícil ya que la recogida de la muestra no siempre puede realizarse en las condiciones adecuadas, lo que comporta un mayor número de muestras contaminadas, siendo posible además la infección polimicrobiana.

En cuanto al **tratamiento**, cabe destacar que las tasas de resistencia microbiana han sufrido importantes variaciones, por lo que el tratamiento empírico de la ITU

requiere la constante actualización de la sensibilidad antibiótica de los principales uropatógenos causantes de infección urinaria de la zona, país o institución donde se trabaje.

En el anciano, por la mayor variabilidad etiológica y la mayor incidencia de infección por microorganismos multirresistentes se recomienda realizar un urocultivo y antibiograma ante la sospecha de ITU.

Existen diferentes tipos de ITU:

a) Bacteriuria asintomática:

La prevalencia de bacteriuria asintomática (BA) en pacientes geriátricos es del 10-50%, siendo más elevada en mujeres, en pacientes institucionalizados y va aumentando progresivamente con la edad²

La BA clásicamente se ha definido como¹:

- En mujeres: presencia de $\geq 10^5$ ufc/ml del mismo microorganismo en dos muestras urinarias consecutivas.
- Varones: presencia de $\geq 10^5$ ufc/ml del mismo microorganismo en una sola muestra urinaria.
- Portadores de sonda urinaria: presencia de una sola especie bacteriana en cantidades $\geq 10^2$ ufc/ml.

El recuento leucocitario es variable, y recuentos muy elevados pueden persistir durante años sin que el paciente desarrolle síntomas urinarios y, además, la presencia de piuria no permite diferenciar entre infección urinaria y BA; por todo ello en la actualidad, la presencia de piuria en un paciente con BA no es una indicación de tratamiento.

Los microorganismos aislados en los pacientes con BA proceden de la flora colónica. *Escherichia coli* sigue siendo el microorganismo más común (60-80%). Otras enterobacterias como *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis* se aíslan con elevada frecuencia. La incidencia de bacteriuria por grampositivos como enterococo y estafilococos coagulasa-negativos está aumentada³.

b) Cistitis y pielonefritis:

Se calcula que entre el 20-25% de las mujeres mayores de 65 años en el medio ambulatorio y el 10% de los varones tienen BA, incidencia que aumenta a un 50% en las mujeres mayores de 80 años¹. Excluyendo la ITU relacionada con catéteres o dispositivos implantados en él y la BA, todas las ITU recaen en este epígrafe de cistitis-pielonefritis.

La cistitis hace referencia a una infección de las vías urinarias bajas con inflamación de la vejiga urinaria mientras que la pielonefritis se define como la infección que afecta a la pelvis y al parénquima renal (vía urinaria alta). En cualquier

caso su distinción no es fácil y se diferencia más entre situaciones clínicas, ya que estos conceptos son fundamentalmente morfológico-patológicos³.

En cuanto a situaciones clínicas en los pacientes con ITU podemos diferenciar¹:

- Pacientes con síntomas aislados del tracto urinario bajo.
- Pacientes con afectación del estado general:
 - Fiebre.
 - Sintomatología urinaria.
- Pacientes con cuadros sépticos manifiestos.

Los microorganismos más frecuentes causantes de cistitis y pielonefritis suelen ser *E. coli*, enterococo y *Candida*.

Aunque son bien conocidos los síntomas característicos de cistitis y pielonefritis, en el paciente geriátrico, el diagnóstico resulta complejo y difícil. Los criterios para el diagnóstico¹ son:

- sintomatología: disuria, poliaquiuria, síndrome miccional, dolor suprapúbico, orina maloliente y/o hematúrica, fiebre, dolor lumbar.
- alteraciones en la analítica de orina
- urocultivo positivo (siempre se debe realizar urocultivo). Según la Infectious Diseases Society of America (IDSA), se confirma el diagnóstico de cistitis cuando en el cultivo hay un crecimiento $\geq 10^3$ ufc/ml (con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 90%).

c) Infección urinaria asociada a catéter vesical^{1,3}

La infección urinaria asociada al catéter vesical supone una de las causas más frecuentes de infección nosocomial, llegando a representar hasta el 75-80% de las infecciones hospitalarias. La causa más frecuente es la obstrucción del tracto urinario inferior seguido de la incontinencia urinaria.

El principal factor de riesgo que afecta a estos pacientes es la duración de la cateterización. Ésta puede ser:

- Corta duración o transitoria: el riesgo de bacteriuria se reduce al 5% siendo los microorganismos más frecuentes *E. Coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *estafilococos*, *enterococos* y *Candida sp*. Suelen ser infecciones monomicrobianas que cursan de manera asintomática y sin piuria.
- Larga duración o permanente: el riesgo se eleva considerablemente aceptando que tras 5-15 días, el 100% de los pacientes va a presentar bacteriuria.

Normalmente, la mayoría de los microorganismos que producen bacteriuria relacionada con el catéter proceden de la flora colónica del paciente. En pacientes no tratados previamente los gérmenes habituales suelen ser las *enterobacterias*, *P. aeruginosa* y grampositivos como *Enterococcus*. Si ha existido tratamiento previo, aparecerán estafilococos, otros bacilos no fermentadores, cepas multirresistentes y levaduras.

Para el diagnóstico se tendrá en cuenta:

- Sedimento de orina: la presencia de piuria en pacientes portadores de sonda vesical tiene poco valor ya que su correlación con la presencia de bacteriuria es baja.
- Pruebas de detección rápidas: No existen suficientes datos para su utilización.
- Urocultivo: se considerará positivo cuando haya un recuento $> 10^2$ UFC/ml.

d) Infección urinaria en el paciente institucionalizado

De todas las infecciones, la ITU es la que con más frecuencia presentan los ancianos institucionalizados y es la causa más común de prescripción de antibióticos en residencias de ancianos. Normalmente son ITU asintomáticas afectando entre el 25-50% en mujeres y 15-40% en varones¹.

Los microorganismos aislados en pacientes institucionalizados presentan una mayor heterogeneidad. Los más frecuentes son las enterobacterias como *E. Coli* (que afecta principalmente a mujeres) y *Proteus mirabilis*. Otros organismos frecuentes son: *Klebsiella pneumoniae*, especies de *Citrobacter*, *Enterobacter* y *Serratia*, *Providencia stuartii*, *morganella morganii* y *Pseudomonas aeruginosa*. Entre los grampositivos destacan especies de *Enterococcus* y *streptococcus*. Especies de *Candida* pueden ser también causa de infección²

Estos microorganismos tienden a presentar una mayor resistencia antimicrobiana debido a la repetida exposición a antibióticos y a la diseminación del patógeno por contacto entre los residentes.

2. TRATAMIENTO

2.1. Objetivo

En los casos en los que esté indicado el tratamiento antibiótico, el objetivo será la esterilización de la orina, así como la desaparición de los síntomas asociados a la infección. En pacientes de edad avanzada, a veces se finaliza el tratamiento tras conseguir el segundo objetivo¹.

2.2. Recomendaciones

2.2.1. Bacteriuria asintomática¹

Aproximadamente en la mitad de los pacientes que reciben tratamiento, la BA reaparece a los 6 meses lo cual condiciona la administración de nuevas pautas antibióticas y la selección de cepas resistentes a múltiples antibióticos. Sin embargo, en el 20-25% de los pacientes, la BA se soluciona espontáneamente. Es por esto, que no se recomienda el tratamiento en la BA en el anciano.

Las recomendaciones sobre la detección sistemática y tratamiento de la BA son¹:

Detección y tratamiento de la BA beneficiosos

- _ Embarazadas
- _ Antes de cirugía urológica traumática
- _ Manipulación urológica en paciente con riesgo de endocarditis

Detección y tratamiento de la BA posiblemente beneficiosos

- _ Trasplantados renales, los primeros 6 meses
- _ Mujeres con bacteriuria persistente tras retirada de sonda vesical no prolongada

Tratamiento de la BA posiblemente beneficioso

- _ Antes de cirugía cercana al área perineal (raquis, prótesis de cadera)
- _ Neutropenia grave posquimioterapia
- _ Recambio de sonda si es traumática (hemorragia uretral posrecambio)
- _ Pacientes con alteraciones urológicas no corregibles con frecuentes infecciones urinarias sintomáticas^a

Detección y tratamiento de la BA no beneficiosos

- _ Niños o adultos sanos
- _ Ancianos que residen en la comunidad
- _ Ancianos que residen en centros sociosanitarios
- _ Mujeres con diabetes (posiblemente también en varones)
- _ Pacientes con infección por VIH
- _ Pacientes con sondaje urinario corto (< 1 mes)
- _ Pacientes con sonda urinaria prolongada o permanente
- _ Cateterismo uretral intermitente
- _ Pacientes con otros cuerpos extraños intrauritarios (*stents*, catéteres intrauretrales)
- _ Pacientes con vejiga neurógena asociada a enfermedad neurológica

^a Considerar la profilaxis antibiótica nocturna diaria durante 6-12 meses.

En las situaciones en las que se considere realizar tratamiento, el antibiótico se elegirá en función del microorganismo aislado y el resultado de la sensibilidad antimicrobiana obtenido en el antibiograma. En general, se aconseja una duración de 7 días.

En la siguiente tabla se muestra la dosificación de los distintos antimicrobianos que se pueden utilizar en el tratamiento^{1,4}:

Antibiótico	Dosis
Fosfomicina-trometamol	3 g/día
Ácido pipemídico	400 mg/12 h
Norfloxacino	400 mg/12 h
Ciprofloxacino	250 mg/12 h
Ofloxacino	200 mg/12 h
Levofloxacino	500 mg/día
Moxifloxacino	400 mg/día
Trimetoprim	100 mg/12 h
Cotrimoxazol	160/800 mg/12 h
Nitrofurantoína	50 mg/6 h
Amoxicilina	250 mg/8 h
Amoxicilina-ácido clavulánico	250 mg/8 h
Cefalexina	250 mg/6 h
Cefadroxilo	500 mg/12 h
Cefaclor	250 mg/8 h
Cefuroxima	250 mg/12 h
Cefixima	400 mg/día
Cefpodoxima	100 mg/12 h
Ceftibuteno	400 mg/día

En caso de candidiasis la terapia antimicrobiana no está indicada a no ser que se trate de pacientes con algún factor de riesgo como neutropénicos, trasplantados renales o que vayan a ser sometidos a alguna intervención urológica. En

este último caso se recomienda iniciar tratamiento con fluconazol 200-400 mg/día (3-6 mg/kg) o anfotericina B deoxicolato 0,3-0,6 mg/kg varios días antes y después de la intervención⁵.

2.2.2. Cistitis³

El antimicrobiano de elección sería cotrimoxazol, pero dado el alto índice de resistencias en España (>30%), su uso ha quedado limitado a la disponibilidad de un antibiograma.

Las **fluoroquinolonas** son fármacos eficaces y el único motivo para no incluirlas en la primera línea de tratamiento cuando las resistencias a cotrimoxazol son altas es el desarrollo progresivo de resistencias asociadas a su uso. El moxifloxacino por su escasa eliminación urinaria no debe utilizarse.

Los **betalactámicos** han mostrado menor eficacia que cotrimoxazol o fluoroquinolonas, por lo que no se han recomendado como fármacos de primera línea. No se han comparado suficientemente con nitrofurantoína y fosfomicina. Además, no tiene actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*, y otros gramnegativos multirresistentes (frecuentes en la ITU del anciano). Actualmente existe un incremento preocupante de resistencias a cefalosporinas de segunda y tercera generación mediadas por betalactamasas de espectro extendido lo que lleva al clínico a utilizar **carbapenems**.

El tratamiento con **nitrofurantoína** es una buena alternativa, ya que mantiene buena actividad frente a *E. coli* y a estafilococos, por lo que la mayoría de los episodios de cistitis serán sensibles. Por el contrario, no mantiene buena actividad frente a enterobacterias como *Enterobacter*, *Serratia*, *Klebsiella* o *Proteus* y no tiene actividad frente a *Pseudomonas*, por lo que no debe utilizarse cuando se sospeche infección por estos microorganismos. Se ha documentado menor eficacia en la erradicación bacteriológica con nitrofurantoína que con otras pautas, pero se la considera una alternativa a las fluoroquinolonas para disminuir su uso. Por otra parte, con frecuencia produce efectos secundarios en el anciano (toxicidad pulmonar).

La **fosfomicina trometamol**: las tasas bajas de resistencias de *E. coli* y su actividad frente a otros patógenos aislados con frecuencia en el anciano, tales como *P. aeruginosa* y otros gramnegativos multirresistentes, y la tasa elevada de resistencias observada a las fluoroquinolonas y el cotrimoxazol en nuestro medio hacen que consideremos este fármaco como una opción de primera línea.

Cabe la posibilidad de que aunque el microorganismo sea resistente, debido a las altas concentraciones que alcanzan algunos antimicrobianos en la vía urinaria se consigan curaciones con ellos.

Las pautas de tratamiento oral aceptadas en la cistitis no complicada son las siguientes^{1,4}:

Fármaco y dosis	Duración (días)
Amoxicilina, 250 mg/ 8h	7
Amoxicilina, 500 mg/ 8h	7
Amoxicilina-ácido clavulánico, 500/125 mg/ 8h	7
Cefixima, 400 mg/ 24h	7
Cefpodoxima, 100 mg/ 12h	7
Fluoroquinolonas	
Ciprofloxacino, 100 mg/ 12h	No recomendada
Ciprofloxacino, 250 mg/ 12h	13*
Ciprofloxacino, 500 mg lib. Retardada/ 24h	3*
Levofloxacino, 250 mg/ 24h	3*
Levofloxacino 500 mg/ 24h	3*
Norfloxacino 400 mg/ 12h	3*
Ofloxacino 200 mg/12 h	3*
Fosfomicina trometamol 3 g Dosis única	No recomendada**
Nitrofurantoína, 100 mg/ 12h	7
Nitrofurantoína, 50 mg/ 6h	7
Trimetoprim, 100 mg/ 12h	3*
Trimetoprim-sulfametoxazol, 160/800 mg/ 12h	3*
Ácido pipemídico 400 mg/ 12h	3*
Cefalexina 250 mg/ 6h	3-5*
Cefadroxilo 500 mg/ 12h	3-5*
Cefaclor 250 mg/ 8h	3-5*
Cefuroxima 250 mg/ 12h	3-5*
Cefixima 400 mg/ 24h	3*
Ceftibuteno 400 mg/ 24h	3-5*

*En el anciano en general se aconseja prolongar el tratamiento 7 días.

**En el anciano se recomienda 2 dosis de 3 g de fosfomicina trometamol separadas por un intervalo de 3 días.

En general, se deben usar regímenes largos de 7 días, excepto en cistitis en mujeres que se usará una pauta de tres días. Todos los regímenes terapéuticos deben revisarse a las 48-72 h con el resultado de los cultivos y valorar el paso a la vía oral¹.

Cuando el organismo causal de la cistitis es *Candida sp.* se recomienda iniciar fluconazol oral 200 mg/24h (3-6 mg/kg) durante dos semanas. Para especies resistentes a fluconazol se recomienda anfotericina B deoxicolato 0,3-0,6 mg/kg durante 1-7 días o bien flucitosina oral 25 mg/kg/6h durante 7-10 días⁵.

2.2.3. Pielonefritis¹

En el anciano la pielonefritis debe tratarse durante dos semanas. Según la IDSA las pautas posibles para el tratamiento son:

Pautas de tratamiento oral	Pautas de tratamiento parenteral
Amoxicilina, 500 mg/ 8h Amoxicilina, 875 mg/ 8h Amoxicilina-ácido clavulánico 875/125 mg/ 8h Fluoroquinolonas Ciprofloxacino, 500 mg/ 12h Levofloxacino, 250 mg/ 24h Cotrimoxazol, 160/800 mg/ 12h	Ceftriaxona 1-2 g/ 24h Cefepima 1 g/ 12h Ciprofloxacino 200-400 mg/ 12h Levofloxacino 250-500 mg/ 24h Gentamicina (+ ampicilina) 3-5 mg/kg/ 24h Gentamicina (+ ampicilina) 1 mg/kg/ 8h Ampicilina (+ gentamicina) 1 g/ 6h Cotrimoxazol 160/800 mg/ 12h Aztreonam 1 g/ 8-12h Piperacilina-tazobactam 4 g/ 6-8h

Salvo otras contraindicaciones, los antimicrobianos de elección son las fluoroquinolonas (con la excepción de moxifloxacino) que no deberían utilizarse empíricamente si el paciente ha recibido esos fármacos en los últimos 3 meses, o ceftriaxona si la situación clínica del paciente no es complicada. Sólo en el caso de pacientes graves se podría añadir un aminoglucósido en dosis única diaria (monitorizando la concentración plasmática para evitar daño renal) o una cefalosporina de espectro amplio.

En el caso de candidiasis, se iniciará tratamiento con Fluconazol oral 200-400 mg/día (3-6 mg/kg) durante dos semanas. Como alternativa en casos de resistencia a azoles se utilizaría anfotericina B deoxicolato 0,5-0,7 mg/kg/día ± flucitosina 25 mg/kg/6h o bien flucitosina en monoterapia durante 2 semanas⁵

2.2.4. Infección urinaria asociada a catéter vesical¹

En principio no está indicado el uso de antibióticos para prevenir o retrasar la aparición de bacteriuria. Sin embargo, actualmente se recomienda administrar profilaxis antibiótica durante el recambio de la sonda en los siguientes grupos de pacientes:

- Factores de riesgo de endocarditis.
- Neutropénicos o inmunodeprimidos.
- Trasplantados renales.
- Presencia de hemorragia uretral tras el recambio.
- Diabéticos o cirróticos.

La profilaxis se llevará a cabo 1 h antes del recambio y el antibiótico elegido se hará en función del microorganismo aislado y su sensibilidad. Si no se dispone de urocultivo, se administrarán 3 g de fosfomicina trometanol o un aminoglucósido en dosis única.

En cuanto al tratamiento, en los casos de bacteriemia o fiebre elevada es necesario iniciar tratamiento vía parenteral. Las opciones en el tratamiento empírico inicial son diversas: podría ser una cefalosporina de tercera generación como la ceftazidima o el aztreonam (ambos con buena actividad antipseudomónica en combinación con ampicilina). En pacientes hospitalizados en unidades con elevada tasa de *Enterobacter ssp* o *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEA, la opción puede ser piperacilina-tazobactam o imipenem. No se recomienda el uso de quinolonas empíricas dadas las elevadas tasas de resistencia de *E. coli* a estos fármacos.

El tratamiento empírico debe ser modificado por otro de espectro más limitado en cuanto se conozca la sensibilidad del microorganismo causal.

Antibiótico	Dosis
Ciprofloxacino	250-500 mg/12 h
Levofloxacino	500 mg/12-24 h
Ceftriaxona	1 g/24 h
Cefotaxima	1 g/8 h
Ceftazidima	1 g/8 h
Cefepime	500-1000 mg/12 h
Aztreonam	1 g/8 h
Piperacilina-tazobactam	2-4 g/6-8 h
Imipenem-Cilastatina	500 mg/6-8 h
Sospecha de infección por Enterococo	
Ampicilina	500 mg/6h
Vancomicina	15 mg/kg/12h
Teicoplanina	6 mg/kg/24h

La duración del tratamiento debe ser de 7-10 días en infecciones del tracto urinario inferior y 14 días si se trata de infecciones del tracto urinario superior (pielonefritis) y/o bacteriemia².

La aparición de candiduria suele ser bastante común en aquellos pacientes que han recibido antibióticos previos o son diabéticos. Normalmente el paciente permanece asintomático y raramente aparece candidemia. En estos casos la reti-

rada del catéter ofrece tasas de erradicación del 40% mientras que el recambio del mismo es una medida poco eficaz². Si se decide instaurar tratamiento, se iniciaría fluconazol 200 mg/día (3mg/kg) durante dos semanas³.

2.2.5. Infección urinaria en el anciano institucionalizado

Bacteriuria asintomática¹

Diversos estudios han demostrado que la terapia antimicrobiana no disminuye la frecuencia de infección ni mejora su supervivencia mientras que si que aumentan los efectos adversos y la aparición de gérmenes multiresistentes. Por tanto, los antibióticos no están indicados para el tratamiento de la bacteriuria asintomática en pacientes institucionalizados.

Bacteriuria sintomática¹

Lo primero que hay que hacer a la hora de iniciar tratamiento antibiótico es diferenciar entre residentes sondados y no sondados.

<p>Residentes sin sondaje vesical</p> <p>Criterios mínimos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disuria aguda o • Fiebre (> 37.9 °C o aumento > 1,5 oC en la temperatura basal) y aparición o empeoramiento de al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensación de urgencia ▪ Frecuencia ▪ Dolor suprapúbico ▪ Hematuria macroscópica ▪ Molestias en ángulo costovertebral o flanco • Incontinencia urinaria 	<p>Residentes con sondaje vesical crónico (o sonda de Foley o catéter suprapúbico)</p> <p>Criterios mínimos (al menos uno):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre (>37.9° o aumento superior a 1,5° en la temperatura basal) • Molestias en ángulo costovertebral o flanco • Escalofríos, con o sin causa identificada • Aparición de delirio
---	---

En cuanto a la duración del tratamiento:

En mujeres se recomienda un ciclo de 7 días para infecciones del tracto urinario inferior y de 10-14 días para infecciones del tracto urinario superior o presencia de fiebre.

En hombres se recomienda un ciclo de 10-14 días.

Cuando el anciano es portador de sondaje vesical crónico, el tratamiento debe ser inferior a 10 días para evitar la selección de microorganismos resistentes.

Aproximadamente entre el 50 y el 70% de los pacientes tratados tendrán una recurrencia y un cultivo positivo a las 4-6 semanas tras suspender el tratamiento

antimicrobiano aunque puede no ir asociado con recurrencia de los síntomas. Si los síntomas reaparecen, deberá repetirse el urocultivo antes de iniciar otro tratamiento.

3. CASO CLÍNICO

Motivo de ingreso

Mujer de 80 años que acude en noviembre de 2012 al Servicio de Urgencias Hospitalarias derivada por el médico de Atención Primaria por la ausencia de progresión de la alimentación por su gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) probablemente por la obstrucción de la misma. Además, presenta secreciones de vías altas y malestar general.

Antecedentes personales

Paciente sin factores de riesgo cardiovascular conocidos. Estenosis esofágica de años de evolución. Sonda de gastroyeyunostomía para alimentación. Trastorno bipolar. Demencia tipo Alzheimer más encefalopatía vascular y trastorno de la conducta en seguimiento por Neurología. Faquectomía bilateral. Ingreso previo en octubre de 2012 en Medicina Interna para colocar sonda de gastroyeyunostomía para alimentación y neumonía broncoaspirativa.

Tratamiento domiciliario: lansoprazol 15 mg/24h, risperidona gotas 2 ml/12h, AAS 300 mg/24h, mirtazapina 30 mg/24h, atorvastatina 80 mg/24h, dieta enteral polipeptídica.

Evolución clínica y tratamiento

A su llegada a Urgencias el 2 de Noviembre, presenta una tensión arterial 123/87, frecuencia cardíaca 91, saturación de oxígeno 95%, consciente y orientada. En la analítica sólo se aprecia una ligera anemia (Hb=10,6 g/dl).

Tras su paso por Urgencias, es ingresada ese mismo día a cargo de Geriátrica para recambio de sonda. Se mantiene a la paciente en dieta absoluta con fluidoterapia y se pauta amoxicilina/ác. Clavulánico 1 g i.v. cada 8 horas durante una semana.

El quinto día de ingreso y ante signos evidentes de desnutrición, la paciente inicia nutrición parenteral total.

Dos días después comienza con síndrome febril que en un inicio se achaca a foco respiratorio. Se extraen hemocultivo y urocultivo y se inicia tratamiento con levofloxacino 500 mg i.v. cada 24 horas, sin presentar mejoría de los picos febriles, mantenidos durante el día.

El hemocultivo resulta negativo y el urocultivo hay que repetirlo por probable contaminación de la muestra.

Tras fiebre mantenida durante dos días, se extrae nueva analítica (leucocitos=11300 cels/ml), se pide cultivo de catéter de vía central, se retira nutrición parenteral y se cambia el tratamiento antibiótico a imipenem/cilastatina 50/500 mg cada 8 horas. Tras un día de tratamiento el paciente continúa con fiebre por lo que el antibiótico se cambia a vancomicina 1 g cada 12 horas. Posteriormente se procede al recambio de la PEG, sin complicaciones durante el procedimiento, y se le pauta dieta enteral peptídica normoproteica con buena tolerancia.

El 19 de Noviembre le realiza urocultivo y análisis básico de orina en cuyo sedimento se aprecia piuria, bacteriuria intensa y hematuria moderada.

El 21 de Noviembre la paciente presenta leucocitosis (14.100 cel/ml) y en el cultivo de orina se aísla *Candida glabrata* (50.000 UFC/ml) con el siguiente antibiograma:

- Antibiograma -

Anidafungina	Sensible
Micafungina	Sensible
Caspofungina	Sensible
5 fluocitosina	Sensible
Posaconazol	Resistente
Voriconazol	Resistente
Itracozanol	Sensible dosis independiente
Flucozanol	Resistente
Anfotericina B	Sensible

Se diagnostica de ITU en relación a sepsis urinaria por *Candida glabrata*, resistente a azoles.

Se contacta con la Unidad de Infecciosas, donde recomiendan cambiar el tratamiento a anfotericina B i.v. a dosis de 0,7 mg/kg/día (50 mg/día) y realizar un nuevo urocultivo a la semana de tratamiento. La paciente mejora clínicamente, manteniéndose afebril los primeros días de tratamiento.

El 26 de Noviembre reaparece febrícula con probable foco respiratorio. Se realiza una radiografía de tórax y se añade al tratamiento levofloxacino 500 mg i.v. cada 24 h.

Tras la repetición del urocultivo, sólo se aísla *Pseudomonas aeruginosa* con el siguiente antibiograma:

- Antibiograma -

Pip/Tazo	Sensible
Ceftazidima	Sensible
Aztreonam	Sensible
Imipenem	Intermedio
Ciprofloxacina	Sensible
Fosfomicina	Resistente
Gentamicina	Resistente
Tobramicina	Sensible
Amicacina	Sensible

Se suspende el tratamiento con anfotericina B y se inicia imipenem/cilastatina 50/500 mg i.v. cada 6 horas.

Por indicación de Unidad de Infecciosas, se cambia el antibiótico a meropenem 500 mg i.v. cada 8 h y se solicita urocultivo. En este aparece *Enterococcus faecium* (50.000 UFC/ml), pero dado que la paciente se encuentra ya asintomática y sin fiebre, se decide mantener tratamiento hasta alta.

El 4 de Diciembre, dada la estabilidad clínica y hemodinámica, la paciente es dada de alta.

Discusión

El objetivo principal del tratamiento de la infección urinaria en pacientes ancianos es la supresión de los síntomas y esterilización de la orina. Ya que no todos los antibióticos se eliminan por vía urinaria ni en la misma proporción, la aportación del fármaco en el tratamiento de la ITU como experto conocedor de la farmacocinética de los antimicrobianos y su ajuste en poblaciones especiales, consiste en muchas ocasiones en asesorar al facultativo prescriptor en la elección del antimicrobiano empírico y pauta más adecuada, y posterior desescalada si es posible en función de los resultados del urocultivo.

En nuestro paciente los síntomas iniciales fueron fiebre, alteraciones en orina (piuria, bacteriuria y hematuria) y malestar general. Se inicia antibioticoterapia

de forma empírica basado en amoxicilina/ácido clavulánico i.v durante una semana, a pesar de no ser recomendado como primera línea, probablemente porque el diagnóstico inicial no iba encaminado a ITU. Sin embargo, el mantenimiento de los síntomas, hizo que se administraran distintas pautas antibióticas (levofloxacino, imipenem, vancomicina) hasta obtener el resultado del urocultivo, a los 15 días del ingreso.

En el urocultivo se aísla *Candida glabrata* resistente a azoles, lo cual fue criterio suficiente de diagnóstico de ITU sintomática. La aparición de esta candiduria hace plantearnos que pueda estar asociada a la antibioticoterapia de amplio espectro a la que estuvo sometida la paciente, ya que algunos antimicrobianos como los que tienen capacidad anaerobocida (como es el caso de amoxicilina-clavulánico), pueden favorecer la aparición posterior de recurrencias debido al desequilibrio ecológico que producen en la flora vaginal. La reducción de la flora anaerobia facilita el aumento del pH local y la consecuente invasión de uropatógenos procedentes de la flora fecal.

Al considerarse candiduria sintomática, se recomienda tratamiento antifúngico. De acuerdo con la guía clínica para el manejo de candidiasis de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas el tratamiento de elección es anfotericina B (B-III). Existen actualmente varias formulaciones de anfotericina B las cuales presentan el mismo espectro antimicrobiano pero difieren en las propiedades farmacológicas e índice de eventos adversos: anfotericina deoxicolato cuya incidencia de efecto adverso de tipo renal es de aproximadamente el 50% y anfotericina B liposomal que por su elevado tamaño la cantidad de metabolito activo excretado por orina es casi nula y por tanto la incidencia de insuficiencia renal es menor.

En la guía clínica para el manejo de candidiasis de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas también se hace referencia a la utilidad de los lavados vesicales con anfotericina B. Sin embargo no suele recomendarse aunque podría resultar útil en caso de pacientes con candidas resistentes a fluconazol, en especial *C. glabrata* (B-III).

En nuestra paciente se pauta anfotericina B deoxicolato i.v. 0,7 mg/kg/día durante 7 días. Puesto que en España este medicamento no está comercializado, se solicita a través de la página web de medicamentos en situaciones especiales de la AEMPS adjuntando el informe médico del paciente.

La duración del tratamiento con anfotericina B deoxicolato es la adecuada y desde la primera dosis la paciente se encuentra afebril.

Tras la repetición del urocultivo se observa que la infección fúngica está resuelta aunque aparece *Pseudomonas aeruginosa* que se trata según antibiograma.

Previo al alta de la paciente se repite urocultivo en el que aísla *Enterococcus faecalis*, que nuevamente podría ser debido a la sobreutilización de antibióticos de amplio espectro en el paciente y su impacto en la flora fecal.

Dado que la paciente se encuentra asintomática, se decide no tratar la infección con antibiótico, lo cual está avalado por las diferentes guías clínicas.

4. BIBLIOGRAFÍA:

1. Alós Cortés JI, García Palomo D, González Guerrero JL, Horcajada Gallego JP, Magariños Losada MM, Salgado López D, et al. Guía de buena práctica clínica en geriatría. Infecciones urinarias. Sociedad española de geriatría y gerontología. 2005.
2. Genao L, Buhr GT. Urinary tract infections in older adults residing in long-term care facilities. *Annals of Long-Term Care: Clinical Care and Aging*. 2012;20(4):33-38.
3. J. Mensa. Protocolos Clínicos SEIMC. Infección Urinaria. Sociedad Española de enfermedades infecciosas i microbiología clínica. Disponible en: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos/proto4.htm#4>. Acceso en Abril 2013.
4. J. Mensa, J.M. Gatell et al. Guía de terapéutica antimicrobiana. Edición 2013.
5. Pappas P.G. et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis*. 2009 Mar 1;48(5):503-35.

Bacteriemia asociada a catéter venoso central

Autores: Francisco Apolo Carvajal, Cristina Bustos Morell y Nuria Labrador Andújar.

Revisor: Araceli Fernández-Corada Sánchez

Hospital Virgen de la Salud. Toledo

1. INTRODUCCIÓN

La bacteriemia asociada a catéter venoso central (BRC) es una de las complicaciones infecciosas sistémicas más frecuente entre los pacientes hospitalizados, especialmente en aquellos ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI). Según datos del estudio EPINE¹, la prevalencia de la bacteriemia asociada a catéter en España es del 1,8%. El estudio ENVIN, que da información sobre infección nosocomial en pacientes ingresados en UCI, pone de manifiesto unas tasas de BRC de 5 episodios/1.000 días de catéter².

Estas infecciones están provocadas por microorganismos que forman parte de la flora habitual de la piel, destacando entre otros a estafilococos coagulasa negativo (ECN), *Staphylococcus aureus*, *Candidas spp*, bacilos entéricos gram negativos (BGN) y *Pseudomonas aeruginosa*^{3,4,5}. Estos microorganismos alcanzan el torrente sanguíneo por diferentes vías: extraluminal, intraluminal, infusión de líquidos contaminados o vía hematógena y se adhieren a la superficie del catéter formando una biopelícula que los protege de los mecanismos de defensa del huésped y de los antimicrobianos.

Las manifestaciones clínicas de la BRC, por lo general, son bastante inespecíficas como fiebre, inestabilidad hemodinámica, mejoría de los síntomas tras 24-48 h de retirada del catéter, signos de infección en el punto de inserción, la no existencia de foco infeccioso definido, sepsis grave o shock séptico. En ocasiones estas bacteriemias pueden complicarse dando lugar a bacteriemias persistentes, trombosis séptica, endocarditis o metástasis sépticas como la osteomielitis⁶.

El diagnóstico de la BRC se basa en la valoración clínica y posterior confirmación microbiológica, teniendo en cuenta además aspectos epidemiológicos y del propio huésped. Para poder confirmar una BRC es imprescindible el diagnóstico microbiológico mediante hemocultivos y cultivos de la punta del catéter.

TABLA 1. Tipos de catéteres más utilizados⁷

Tipos de catéteres	Duración	Riesgo (bacteriemia/1000 días de catéter)	Observaciones
Periféricos			
Venosos	Corta	Bajo riesgo (0,5)	Se inserta a través de vena del antebrazo o de la mano.
Arterial	Corta	Alto riesgo (1,7)	Monitorización hemodinámica y determinación de niveles gasométricos en pacientes críticos. Se insertan normalmente a través de arteria braquial.
Línea media antecubital	Intermedia	Bajo riesgo (0,2)	Inserción por vía antecubital hasta el segmento proximal de la vena basilíca o cefálica y que no penetra en venas centrales quedando en el segmento distal de las mismas.
Central: Dispositivo de acceso vascular que termina en el corazón o en una gran vena del tórax.			
No tunelizados	Corta	Alto riesgo (2,7*)	Longitud > 8 cm. Se inserta percutáneamente en venas centrales (yugular interna, subclavia o femoral). Es el más frecuente de los catéteres centrales.
Arterial pulmonar	Corta	Alto riesgo (2,6 heparinizados) (5,2 no heparinizados)	Longitud > 30 cm. Inserción a través de un introductor de teflón y suelen mantenerse una media de 3 días.
Inserción periférica	Intermedia	Alto riesgo (2,1)	Inserción a través de una vena periférica (cefálica, basilíca, radial accesoria) hasta la vena cava superior.
Tunelizados	Larga	Alto riesgo (1,6)	Implantación quirúrgica. La porción tunelizada está en contacto con la piel y el anillo se sitúa en la salida, de manera que estimula el crecimiento del tejido circundante evitando la progresión de microorganismos.

* La localización yugular aumenta el riesgo de infección mientras que la subclavia se relaciona con más complicaciones como neumotórax, punción traqueal, punción arterial y lesión nerviosa periférica.

Los criterios diagnósticos van a depender de si el catéter venoso es retirado o no^{8,9}:

- El catéter se retira: El diagnóstico definitivo se establece cuando se aísla el mismo microorganismo en al menos un hemocultivos periférico y en la punta del catéter (técnica de Maki crecimiento > 15 unidades formadoras de colonias (ufc) en los 5 cm distales del catéter).

- El catéter se conserva: En este caso el diagnóstico se establece por el aislamiento del mismo microorganismo en dos hemocultivos, uno periférico y el otro central, y que cumplan criterios cuantitativos (crecimiento del número de ufc del hemocultivo del catéter venoso central (CVC) 3 veces superior al periférico) o de tiempo diferencial de positividad (positividad del hemocultivo del CVC 2 horas antes que el periférico).

2. TRATAMIENTO

2.1. Objetivo

El objetivo es tratar la bacteriemia y esterilizar el catéter mediante el sellado antibiótico en caso de que éste no sea retirado.

2.2. Recomendaciones

Las opciones terapéuticas llevadas a cabo en el tratamiento de la BCR se basan en:

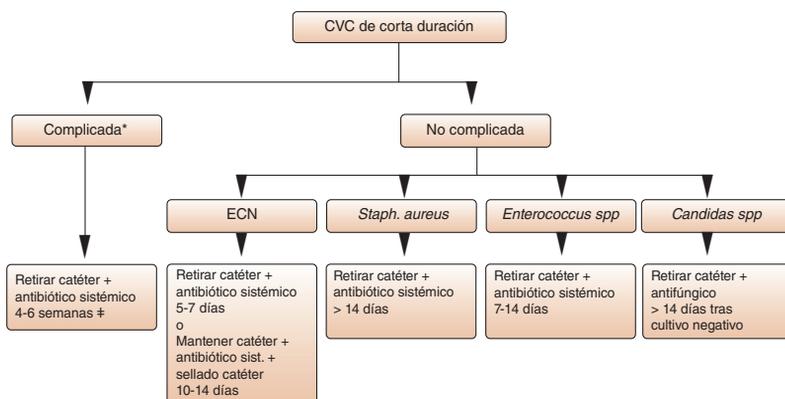
- El manejo del catéter, donde se planteará la retirada, conservación, recambio guiado y/o sellado del catéter.
- El tratamiento antimicrobiano empírico o dirigido
- Duración adecuada del tratamiento

2.2.1. Manejo del CVC

El manejo del catéter infectado es uno de los aspectos más importantes en el tratamiento de la BCR, y va a depender de diversos factores, como:

- Tipo de catéter, que puede ser periférico, central o tunelizado (ver tabla 1)
- Microorganismo aislado
- Situación clínica del paciente (bacteriemia complicada)
- El manejo del CVC⁶⁻⁸ se muestra en las figuras 1, 2 y 3

Figura 1. Manejo de la infección relacionada con CVC de corta duración



Adaptado de Mermel et al⁸

CVC: Catéter venoso central de corta duración **ECN:** *Estafilococcus coagulasa negativo*

*Sepsis grave, endocarditis, metástasis séptica, flebitis supurativa o bacteriemia persistente
‡6-8 semanas para osteomielitis

2.2.2. Retirada del CVC

La retirada del CVC está indicada en pacientes con bacteriemia complicada, sepsis grave, endocarditis, evidencia de infección metastásica, eritema o exudado debido a flebitis supurativa o bacteriemia persistente tras 72 horas de tratamiento antibiótico sistémico. También está indicada en BRC desencadenada por *Staphylococcus aureus*, hongos y micobacterias, además de *Enterococcus spp* o BGN en CVC de corta duración (<14 días) y *Pseudomonas aeruginosa* en CVC de larga duración (> 14 días).

TABLA 2. Soluciones de sellado antibiótico¹⁰

Microorganismos	Antibiótico y concentración	Concentración Heparina UI/ml	Tiempo de sellado
Gram positivos	Cefazolina 5 mg/ml	5000	24 h
	Vancomicina 5 mg/ml	5000	72 h
Gram negativos	Ceftazidima 10 mg/ml	5000	72 h
	Gentamicina 1 mg/ml	2500	72 h
Gram positivos y Gram negativos	Cefazolina 10 mg/ml + gentamicina 5 mg/ml	5000	48 h
	Vancomicina 10 mg/ml + gentamicina 5 mg/ml	5000	48 h

Estas soluciones son las más empleadas, en bibliografía se describen otras soluciones^{78,10}. En pacientes en hemodiálisis el periodo de sellado puede aumentarse para que coincida con la sesión. Cuando se use el catéter retirar la solución de sellado y posteriormente a su uso reponerla.

2.2.3. Conservación del catéter y sellado antibiótico

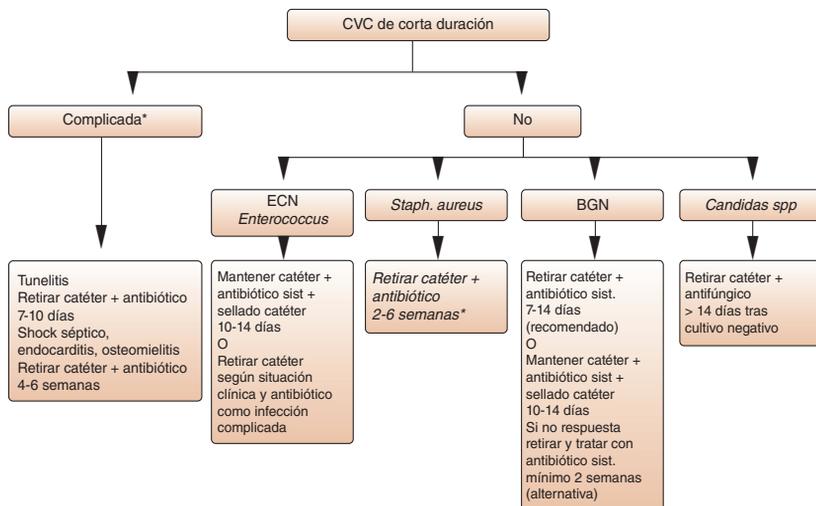
No existe evidencia suficiente que apoye la retirada rutinaria de catéter si no se cumplen los criterios anteriormente descritos⁸.

El sellado antibiótico del catéter es una técnica que consiste en la instilación endoluminal de una solución (2-5 ml) con una concentración antibiótica elevada a través de la luz colonizada del catéter mientras éste no se esté usando. En todos los casos el sellado de antibiótico debe realizarse conjuntamente con la administración de antibiótico sistémico.

La selección de la solución antibiótica de sellado (ver tabla 2) va a depender de^{9,10}:

- Susceptibilidad del microorganismo al antibiótico. Los antibióticos más utilizados son vancomicina, linezolid, daptomicina, cefazolina, ceftazidima, cefotaxima, tigeciclina o amikacina
- Concentración del antibiótico. Se recomienda que la concentración de la solución sea 1000 veces superior a la CMI del microorganismo, con el fin de que el antibiótico penetre en la biopelícula.
- Necesidad de anticoagulación. Los anticoagulantes favorecen la penetración del antibiótico en el biopelícula e impiden la coagulación del catéter pero presenta el inconveniente de inestabilidad con algunos antibióticos.
- Tiempo de sellado. El tiempo puede ser variable, se recomienda que no supere las 48 horas pero en pacientes en hemodiálisis se acepta que se prolongue hasta la próxima sesión (máximo 72 h).

Figura 2. Manejo de la infección relacionada con CVC de larga duración



Adaptado de Mermel et al⁹

CVC: Catéter de larga duración **ECN:** *Estafilococos coagulasa negativo*

BGN: *Bacilos gram negativos*

*\$ Sepsis grave, endocarditis, metástasis séptica, flebitis supurativa o bacteriemia persistente
‡ 6-8 semanas para osteomielitis*

** > 4 semanas en pacientes diabéticos, inmunodeprimidos, sospecha de endocarditis, prótesis valvulares o tromboflebitis supurativa*

2.3. Tratamiento antibiótico sistémico

Ante una BRC, es necesario considerar el inicio empírico de la terapia antimicrobiana para posteriormente ajustarla según antibiograma, ya que la instauración precoz de un tratamiento antimicrobiano eficaz condiciona la supervivencia del paciente¹¹.

Tratamiento empírico

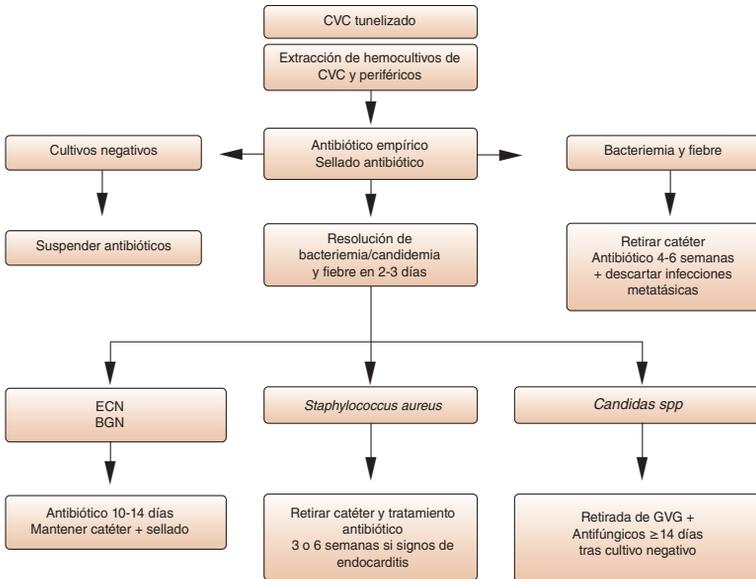
El tratamiento empírico inicial depende de la situación clínica del paciente, el tipo de catéter, los factores de riesgo de infección por determinados patógenos y los patrones de resistencia locales. Debe cubrir⁸:

Cocos gram positivos. El tratamiento de elección es vancomicina especialmente en centros con una alta prevalencia de microorganismos resistentes a meticilina. Actualmente están apareciendo cepas de estos microorganismos con sensibilidad reducida a vancomicina, en estos casos se puede utilizar como alternativa daptomicina. No se recomienda el uso de linezolid de forma empírica.

BGN. Debe considerarse la cobertura frente a BGN ante pacientes neutropénicos, con sepsis grave/shock séptico, cateterización femoral o colonización previamente conocida por dichos gérmenes. El tratamiento consiste en beta-láctamico/betalactamasa, cefalosporinas de 4^o generación o carbapenem asociado o no a aminoglucósido. En BGN multirresistente está indicada la doble terapia.

Candidas spp. El tratamiento con antifúngicos está indicado en pacientes con nutrición parenteral, enfermedad hematológica, trasplante de órgano solido o médula ósea y cateterización femoral. El tratamiento de elección es el fluconazol en pacientes estables no neutropénicos y que no hayan recibido recientemente azoles. Si no se cumplen estas condiciones la alternativa es una equinocandina.

Figura 3. Manejo de la infección relacionada con CVC tunelizados en hemodiálisis



CVC: Catéter de larga duración

Adaptado de Aguinaga et al ¹²

CVC: Catéter venoso central **ECN:** *Estafilococos coagulasa negativo*

BGN: *Bacilos gram negativos*

Tratamiento dirigido

Un resumen del tratamiento antibiótico dirigido lo podemos encontrar en la tabla 3.

TABLA 3. Tratamiento antibiótico dirigido⁶⁻⁸

Microorganismo aislado	Elección	Alternativa
<i>Staphylococcus</i> sensible a meticilina	Cloxacilina IV 2g/4h ± Gentamicina IV 3 mg/Kg/24h	Cefazolina IV 2g/8h (alergia a cloxacilina) ± Gentamicina IV 3 mg/Kg/24h
<i>Staphylococcus</i> resistente a meticilina	Vancomicina IV 15-20 mg/kg/8-12 h o Daptomicina IV 6 mg/kg/día	Linezolid IV 600 mg/12 horas
<i>Enterococcus</i> sensible a ampicilina	Ampicilina IV 2g/4h ± Ceftriaxona IV 2g/12h	Ampicilina IV 2g/4h ± Gentamicina IV 3 mg/Kg/24h
<i>Enterococcus</i> resistente a ampicilina	Vancomicina IV 15mg/Kg/12h ± Gentamicina IV 3 mg/Kg/24h	Linezolid IV 600 mg/12h o Daptomicina IV 8-10 mg/Kg/24h ± Gentamicina IV 3 mg/Kg/24h
Enterobacterias	Ceftriaxona IV 2 g/24 h o Ciprofloxacino IV 400 mg/12h	Aztreonam IV 1000-2000 mg/8h
<i>P. aeruginosa</i>	Meropenem IV 1-2 g/8h o Imipenem IV 500-1000mg/6h o Piperacilina-tazobactam IV 4/0.5 g/6h ± Tobramicina IV 5-7 mg/Kg/24h o Amikacina IV 15 mg/Kg/24h	Ceftazidima IV 2 g/8h o Cefepime IV 2g/8h o Ciprofloxacino IV 400 mg/8h + Tobramicina IV 5-7 mg/Kg/24 h o Amikacina IV 15 mg/Kg/24 h
<i>Candida</i> spp.	Elegir una de las siguientes opciones (Fluconazol preferente):	
	<ul style="list-style-type: none"> • Fluconazol IV u oral. Iniciar 12 mg/kg. luego 6 mg/Kg/d • Caspofungina IV. Iniciar 70 mg, luego 50 mg/24h • Micafungina IV 100 mg/24h • Anidulafungina IV Iniciar 200 mg luego 100 mg/24h • Anfotericina B liposomal IV 3-5 mg/Kg/24h • Voriconazol IV u oral. Iniciar 6 mg/kg/12h 2 dosis, luego 3 mg/Kg/12h 	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Cotrimoxazol 3–5 mg/kg/8 h	
<i>Acinetobacter</i> spp	Debido a que estos microorganismos son multirresistentes, hay que dirigir el tratamiento en función de antibiograma. Utilizar combinaciones de antibióticos:	
	<ul style="list-style-type: none"> • Imipenem IV (500 mg/6h). • Sulbactam IV (1000mg/6-8h) • Colistina IV (2-3MUI/8h) • Tigeciclina IV (50 mg /12h) • Rifampicina IV (600 mg/24 h) • Minociclina oral (100mg /12h) 	

2.4. Duración del tratamiento

La duración del tratamiento no está bien establecida⁸ y depende de la situación clínica del paciente, del tipo de catéter y de si éste ha sido retirado o no (Ver figura 1 y 2).

Antibioticoterapia sistémica

De forma general para las bacteriemias no complicadas con cultivos negativos y retirada del catéter la duración óptima del tratamiento son 10-14 días (el día uno coincide con el primer día que se negativizan los cultivos). En pacientes con válvulas protésicas, bacteriemia persistente y complicaciones secundarias a bacteriemia el tratamiento debe durar 4-6 semanas o 6-8 semanas en caso de osteomielitis⁸.

Sellado antibiótico de catéter

El sellado del catéter se debe mantener de forma conjunta con la antibioticoterapia sistémica durante 10-14 días o mantener 4 semanas en caso de BRC por *Staphylococcus aureus*⁸.

3. CASOS CLÍNICOS:

3.a. CASO CLÍNICO 1: BACTERIEMIA ASOCIADA A CATÉTER EN PACIENTE SOMETIDO A HEMODIÁLISIS

Motivo de ingreso

Mujer 88 años con Enfermedad Renal Crónica (ERC) sometida a hemodiálisis, que acude a Urgencias por manifestaciones clínicas inespecíficas sugerentes de bacteriemia. La paciente es portadora de un catéter yugular tunelizado que lleva cubierto con una gasa limpia y seca.

Antecedentes personales

La paciente presenta como patología de base ERC en estadio V no filiada, que recibe hemodiálisis en días alternos en un centro concertado desde hace 5 años. No refiere alergias medicamentosas y presenta factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión arterial y dislipemia, para los que recibe tratamiento.

A finales de 2005 presentó un episodio de cardiopatía isquémica revascularizada mediante angioplastia percutánea.

Evolución clínica y tratamiento

La paciente ingresa tras 10 días de fiebre no termometrada y sensación distérmica con empeoramiento tras cada sesión de hemodiálisis, por lo que comenzó en su centro, y de forma empírica, tratamiento con vancomicina y ceftazidima. En su centro concertado se extrajeron hemocultivos, aislándose bacilos gram negativos no filiaados.

Al ingreso la paciente se encontraba afebril e hipotensa. Las horas posteriores transcurrieron con normalidad, sin signos de fiebre ni clínica infecciosa. La radiografía de tórax descartó la presencia de pinzamientos o infiltrados y los resultados analíticos fueron normales. En la exploración física se auscultó soplo valvular, por lo que, dada la situación de la paciente, se realizó un ecocardiograma transtorácico para descartar una posible endocarditis. Se extrajeron una nueva tanda de hemocultivos a través del catéter y de vía periférica

Se optó por continuar el tratamiento antibiótico que estaba recibiendo, vancomicina 500mg y ceftazidima 2g post-hemodiálisis, procediendo a realizar además un sellado de catéter con vancomicina y heparina

En el tercer día de ingreso y durante su primera sesión de hemodiálisis en el hospital, presenta de nuevo clínica de bacteriemia con fiebre no termometrada por lo que se plantea la posibilidad de retirar el catéter yugular. Durante los días posteriores se mantiene afebril presentando un episodio de leve hipotensión con cefalea y postración que mejora en pocas horas, por lo que se decide finalmente no retirar el catéter.

Los hemocultivos fueron negativos, sin embargo los resultados del ecocardiograma no aportaron información adicional, no pudiendo descartarse la presencia de una vegetación a nivel del ventrículo derecho. Por esta razón se continuó con el tratamiento antibiótico descrito previamente decidiendo vigilar la evolución clínica.

Teniendo en cuenta la buena evolución clínica y tras nueve días de ingreso sin clínica de bacteriemia se decide el alta continuando el mismo tratamiento antibiótico y sellado del catéter con vancomicina y heparina durante al menos dos semanas más.

Discusión

Los CVC que originalmente fueron utilizados como accesos a corto plazo para pacientes hemodializados se han convertido en accesos permanentes ampliamente utilizados en aquellos pacientes limitados para la creación de fístulas arteriovenosas. Sin embargo, la incidencia de bacteriemia es mayor para los CVC que para los accesos venosos en fístulas siendo el riesgo de infección dos o tres veces superior frente a éstas.

El diagnóstico de BRC se estableció en base a la sintomatología que presentaba la paciente (fiebre, escalofríos, hipotensión, desconexión del medio) y se verificó por un hemocultivo extraído de la punta del catéter y otro extraído de una vía periférica en su centro concertado.

A pesar de que los microorganismos más frecuentemente aislados en este tipo de infecciones son los cocos gram positivos, el tratamiento empírico debe cubrir, además microorganismos gram negativos, especialmente en aquellos pacientes institucionalizados con una infección previa o inmunodeprimidos.

En nuestro caso se utilizó un antibiótico glupopeptídico (vancomicina) y una cefalosporina de tercera generación (cefalosporina), siendo ambos antibióticos los recomendados por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosa (IDSA)⁹.

Una vez identificado el microorganismo causante debe desescalarsse el tratamiento a aquellos fármacos más eficientes (tabla 3) para evitar la aparición de resistencias. Las guías nos recomiendan suspender el tratamiento si los cultivos son negativos, pero en este caso debido a que la paciente había recibido antibióticos previamente que pueden negativizar los hemocultivos, y ante la sospecha de endocarditis se optó por mantener el tratamiento

Por otro lado, en esta paciente se optó por mantener el catéter, dado la buena situación clínica y la desaparición paulatina de la clínica de bacteriemia. En estos casos, en los que no se retira el catéter se recomienda mantener el tratamiento antibiótico vía sistémica y realizar un sellado con antibiótico sensible y heparina para lisar la fibrina intraluminal utilizada por el microorganismo como medio de colonización. Este tratamiento se debe mantener al menos 14 días teniendo en cuenta la sospecha de endocarditis en esta paciente. El tratamiento se mantuvo 5 semanas acorde a las recomendaciones publicadas^{9, 12} para esta situación.

3.b. Caso 2: BACTERIEMIA RELACIONADA CON CATÉTER TUNELIZADO EN PACIENTE NEUTROPÉNICO

Motivo del ingreso

Mujer de 63 años que acude a urgencias por hematuria, siendo diagnosticada de leucemia promielocítica aguda. Ingresa para inicio de tratamiento quimioterápico intravenoso.

Antecedentes personales

Mujer de 63 años, sin alergias medicamentosas conocidas y con factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, hipercolesterolemia y fumadora). Hace 15 años fue diagnosticada de cáncer de mama tratado con cirugía, qui-

mioterapia y radioterapia, en seguimiento por el Servicio de Oncología. Sufrió infarto de miocardio no Q hace 12 años. Su tratamiento habitual consta de simvastatina 40 mg, ramipril 2,5 mg y ácido acetilsalicílico 100 mg.

Evolución clínica y tratamiento

Al ingreso la paciente presenta una marcada neutropenia (200 cels/mm³) por lo que se instaure profilaxis antifúngica con posaconazol (Noxafil® 200 mg/ 5 ml) 200 mg tres veces al día.

Al cuarto día de ser ingresada se le coloca un catéter venoso central tunelizado yugular Hickman® para comenzar tratamiento quimioterápico de inducción según el esquema PETHEMA 2005: Idarubicina 18 mg (días 2, 4,6,8), y Tretinoína 70 mg/ 24 h (días 1 hasta remisión completa). Al día siguiente comienza a sangrar por el orificio de entrada del catéter, pero cesa en 24 horas.

Al octavo día de ingreso la paciente refiere dolor en la fosa iliaca derecha y ante la sospecha de tiflitis, habitual en pacientes neutropénicos, se realiza una ecografía abdominal que lo confirma instaurándose tratamiento con meropenem 1 g intravenoso tres veces al día, metronidazol 500 mg intravenoso tres veces al día, sustitución de posaconazol por voriconazol 200 mg intravenoso 2 veces al día (Vfend®) e inicio de nutrición parenteral por vía central por intolerancia oral.

Varios días después, la paciente presenta febrícula (37,3°C) y una discreta inflamación en el punto de inserción del catéter, dolorosa a la presión y algo enrojecida. Se opta por extraer hemocultivos de ambas luces e iniciar tratamiento empírico con vancomicina 1 g intravenoso dos veces al día y mupirocina 2% tópica. En los días siguientes empeora el aspecto del punto de inserción, aumentando el eritema, con leve supuración y hematoma en el trayecto del catéter. Se toma muestra del exudado para cultivo siendo este, al igual que los hemocultivos negativos.

Tras estas medidas iniciales y teniendo en cuenta la situación clínica del paciente con persistencia de fiebre, dolor en el punto de entrada del catéter, neutropenia y reanudación de la tolerancia oral se decide retirar el catéter y cultivar la punta, aislándose *Staphylococcus epidermidis* y manteniendo el mismo tratamiento antibiótico sistémico hasta recuperación de neutropenia.

Discusión

El catéter venoso central tunelizado es el catéter con mayor riesgo en presentar bacteriemias asociadas. El diagnóstico de la BRC en este caso se basa en las manifestaciones clínicas como fiebre y signos de infección en el punto de inserción debido al exudado, el eritema, el dolor y la inflamación. En espera de la confirmación del diagnóstico mediante cultivos, se instaure un tratamiento empírico con vancomicina para dar cobertura a cocos gram positivos que suelen causar

la mayor parte de las BRC, además del resto de antibiótico que estaba recibiendo previamente a consecuencia de su situación de neutropenia.

Como consecuencia de esta administración previa de antibióticos, los hemocultivos y cultivos de exudados fueron negativos. Esta circunstancia es importante ya que puede originar falsos negativos, desde el momento en que el diagnóstico de la BRC se basa en el diagnóstico microbiológico⁸.

La guías de práctica clínica recomiendan retirar el catéter en caso de tunelitis y según la situación clínica de la paciente, sin embargo, se optó por mantener el catéter, ya que estaba recibiendo tratamiento quimioterápico de forma continua. Ante la persistencia de fiebre, neutropenia, dolor con eritema y exudado en el punto de inserción y sin mejoría clínica tras el tratamiento empírico finalmente, se decide retirar el catéter y mantener el tratamiento antibiótico. Una opción que no se planteó en este paciente fue el sellado del catéter, quizás esta opción podría haber evitado su retirada.

4. BIBLIOGRAFÍA:

1. Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España 2011 (EPINE 2011). [Internet] Sociedad española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene [actualizado 2011; citado 16 abril 2013] Disponible en: <http://hws.vhebron.net/epine/>
2. Alvarez-Lerma F, Olaechea-Astigarraga PO, Palomar-Martínez M, Insausti-Ordenana J, López-Pueyo MJ. Estudio ENVIN-HELICS G. Epidemiología de las bacteriemias primarias y relacionadas con catéteres vasculares en pacientes críticos ingresados en servicios de medicina intensiva. *Med Intensiva*. 2010; 34:437-45.
3. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Center for Disease Control and Prevention, U.S. Pediatrics. 2002;110(5):e51.
4. Garcia-Teresa MA, Casado-Flores J, Delgado Dominguez MA, Roqueta-Mas J, Cambra-Lasaosa F, Concha-Torre A, et al. Infectious complications of percutaneous central venous catheterization in pediatric patients- A Spanish multicenter study. *Intensive Care Med*. 2007;33:466-76.
5. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular related-catheter infections. *Am J Infect Control*. 2011; 39 (4 Suppl 1) S1-34.
6. Band JD. Treatment of intravascular catheter-related infections. [Internet]. 2013 Upto-Date® [actualizado 8 noviembre 2012; citado el 16 de abril 2013] Disponible en: www.uptodate.com.
7. Martínez FJ, Pérez S, Hidalgo C, Ruíz J, De la Torre FJ, Noureddine M, et al. Documento de consenso sobre infecciones relacionadas con catéteres vasculares. [Internet] Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. 2011. Volumen 12 Suplemento 1. Disponible en: <http://www.saei.org/>.

8. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 49:1-45.
9. Band JD.. Diagnosis of intravascular catheter-related infections. [Internet]. 2013 Uptodate® [actualizado 10 agosto 2011; citado el 16 de abril 2013] Disponible en: www.uptodate.com.
10. VandenBussche HL. Antibiotic lock therapy for treatment of catheter-related bloodstream infections [Internet]. 2013 Uptodate®.[actualizado 8 noviembre 2012; citado el 16 de abril 2013]. Disponible en: www.uptodate.com.
11. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006; 34:1589-96.
12. Aguinaga A, del Pozo JL. Infección asociada a catéter en hemodiálisis: diagnóstico, tratamiento y prevención. *NefroPlus*. 2011; 4 (2): 1-10.

Infección en el paciente hematológico

Autores: Diana Barreira Hernández, María Mejía Recuero, Lidia Recuero Galve.

Revisor: Lidia Martínez Valdivieso.

Hospital Virgen de la Luz, Cuenca.

1. INTRODUCCIÓN

La adecuada prevención y manejo de las complicaciones infecciosas en los pacientes oncohematológicos es un aspecto fundamental de su tratamiento de soporte. La diversidad de patógenos, situaciones de inmunosupresión, pruebas diagnósticas, estrategias de prevención y antimicrobianos disponibles está en constante aumento.

Para que se produzca una infección es necesario que un microorganismo penetre en los tejidos de un paciente susceptible. La susceptibilidad del paciente es escasa en sanos y muy alta en los inmunodeprimidos.

Los pacientes hematológicos presentan distintos tipos de inmunodepresión dependiendo de la enfermedad que padecen, del momento evolutivo y del tratamiento que hayan recibido. Cada tipo de inmunodepresión genera un riesgo de infección distinto y predispone a tipos relativamente seleccionados de agentes etiológicos. Los gérmenes responsables son habitualmente ubicuos y no suelen producir infección en sanos, por lo que se conocen como gérmenes oportunistas.

Según la enfermedad hematológica que padezca el paciente infectado, el cuadro clínico que presente y el tipo de tratamiento antitumoral recibido, el médico puede sospechar el microorganismo responsable, determinar las exploraciones diagnósticas a realizar y eventualmente iniciar tratamiento empírico o anticipado, que en muchos casos puede ser vital.

Existe una correlación entre el tipo de déficit inmunitario, la enfermedad hematológica y la etiología de la infección. No obstante en las enfermedades hematológicas suelen coexistir diferentes tipos de inmunodeficiencia.

De este modo el paciente hematológico puede desarrollar tres tipos de déficit inmune¹:

Neutropenia. Se presenta con mayor frecuencia en:

- Leucemia aguda.
- Aplasia medular y/o quimioterapia intensiva.

Los agentes infecciosos que con mayor frecuencia pueden producir infecciones en este tipo de pacientes se recogen en la tabla I:

Bacterias	Gram +	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>S. coagulasa negativos</i> , <i>Streptococcus alfa y beta hemolíticos</i> , <i>Enterococcus spp</i> , <i>Bacilus</i> .
	Gram –	<i>E.coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter spp</i> , <i>Profeus spp</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> .
Hongos	<i>Candida</i> , <i>Asptergillus</i>	
Virus	<i>Herpes</i> , <i>Virus Respiratorio Sincitial</i> , <i>Influenza</i> , <i>Parainfluenza</i> .	

Tabla I. Agentes infecciosos más frecuentes

La infección vendrá condicionada por la intensidad y duración de la neutropenia. Déficit inmunidad humoral. Aparece en:

- Mieloma múltiple.
- Leucemia linfática crónica (LLC).

Las infecciones más frecuentes suelen producirse por bacterias encapsuladas: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria catarralis* y *Neisseria meningitidis*^{2,3}.

Su gravedad está condicionada por la severidad de la hipogammaglobulinemia.

B. Déficit de inmunidad celular. Aparece principalmente en:

- Enfermedad de Hodgkin.
- Síndromes mieloproliferativos.

Los agentes causantes de infección más frecuentes en estos pacientes son *Salmonella*, micobacterias, *Listeria*, *Nocardia*, *Legionella*, *Brucilla*. Hongos, virus herpes, *citomegalovirus* (CMV), *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis jiroveci*, *Leishmania*.

Cuanto mayor sea la reducción de linfocitos CD4, más frecuente será la aparición de infecciones.

Durante el tratamiento antibiótico, se recomienda la monitorización de aminoglu-cósidos y gentamicina para limitar los efectos adversos y aumentar la efectividad de dichos tratamientos.

2. NEUTROPENIA^{3,4,5}

La neutropenia consiste en la reducción del número absoluto de neutrófilos (células/mm³), por debajo de 2 desviaciones estándar de la media de la población. En la práctica se considera una cifra menor de 1800 neutrófilos/mm³. No obstante el riesgo de infección aumenta de forma significativa cuando hay menos de 500/mm³ o bien menos de 1000/mm³ con previsión de caída a menos de 500 en las próximas 48 horas. El nivel inferior a 500/mm³ supone un grado 4 de toxicidad en la escala CTC (Common Toxicity Criteria versión 4, CTC) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI). El riesgo de infección aumenta conforme disminuye el RAN. Entre 1000-1500 neutrófilos/mm³ no existe riesgo significativo (no requieren manejo específico) y menos de 100 neutrófilos/mm³ presenta un riesgo muy elevado.

Una complicación habitual en los pacientes neutropénicos es la aparición de infecciones. La neutropenia febril^{3,4} se define como recuento de neutrófilos ≤ 500 células/mm³ y temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o signos o síntomas de sepsis.

Se debe tener en cuenta el riesgo de infección del paciente al seleccionar el tratamiento antibiótico más adecuado. Este riesgo puede clasificarse⁵ en función de distintas variables como se observa en la Tabla II:

	Alto riesgo	Riesgo moderado	Bajo riesgo
Duración neutropenia	>14 días	7-14 días	< 7 días
Tipo de tumor	Neoplasia hematológica	Tumor sólido	
Estado neoplasia	Activa		Remisión
Comorbilidades	Significativa	Mínima	Ninguna
Clínica	Inestabilidad clínica	Estable	Estable

Tabla II. Clasificación del riesgo de infección

2.1. Actitud terapéutica:

El tratamiento se decide en función del riesgo:

Paciente de **bajo riesgo**: realizar tratamiento oral ambulatorio si las condiciones socioculturales lo permiten (cercanía al Hospital, teléfono disponible cerca, familiar o cuidador presente,...).

Paciente de **alto riesgo**: ingreso hospitalario para tratamiento antibiótico convencional por vía parenteral.

Deben realizarse pruebas de laboratorio, microbiológicas y de imagen para un adecuado diagnóstico del agente etiológico.

El tratamiento de la neutropenia febril se inicia siempre de forma rápida y empírica.

Una vez identificado el agente etiológico en el hemocultivo con antibiogramas (aproximadamente 7 días) y antifungigramas (aproximadamente 15 días), puede establecerse un tratamiento dirigido.

2.1.1. Tratamiento empírico:

a) Infecciones bacterianas

El objetivo principal es reducir la mortalidad precoz por sepsis. Todos los pacientes con neutropenia febril deben recibir tratamiento antibiótico empírico⁶.

En pacientes con fiebre sin foco de infección localizado o signos y síntomas sugestivos de infección sistémica, puede iniciarse tratamiento empírico por vía oral con los antibióticos recogidos en la tabla III:

Pautas recomendadas	
Antibióticos	Dosis
Ciprofloxacino +	750 mg/8-12 h
Amoxicilina/ácido clavulánico	500-875 mg/8h
Ciprofloxacino +	750 mg/8-12 h
Ciindamicina	600 mg/6 horas
Pautas alternativas	
Ciprofloxacino + Cefalosporinas de 1ª o 2ª generación	
Ciprofloxacino + Amoxicilina (dosis altas)	
Levofloxacino o Moxifloxacino	

Tabla III. Tratamiento oral de infección en paciente neutropénico

Ante un paciente con alto riesgo de infección, las recomendaciones para el tratamiento antibacteriano⁷ serían las recogidas en la tabla IV:

Situación clínica	Tratamiento
1. Fiebre sin foco aparente, sin mucositis importante ni criterios de sepsis grave	Betalactámicos a) Pifleracilina-Tazobactam 4-0,5g/6-8 h b) Meropenem o Imipenem 1 g/8h c) Cefepima 2g/8h
2. Signos de infección en la zona de inserción del catéter, existencia de mucositis importante o antecedente de colonización por <i>Staphylococcus aureus</i> Meticilín Resistente (SARM)	Añadir al betalactámico (mencionado en el grupo anterior) uno de los fármacos siguientes a) Glucopéptido - Vancomicina 1 g/12 h - Teicoplanina 400mg/24 h b) Lipopéptido - Daptomicina 4-6mg 1 kg/24 h c) Oxazolidinona - Linezolid 600 mg/12 h (o vo)
3. Clínica de infección focal, tratamiento con betalactámico en el curso del mes previo o colonización de una mucosa por <i>P. aeruginosa</i> o <i>Acinetobacter</i> spp.	Elegir un betalactámico distinto al que haya recibido previamente y añadir amikacina 15mg/kg/24h
4. Sepsis grave, shock séptico o distrés respiratorio	Igual que apartado 2 y añadir amikacina 15mg/kg/24h
5. Alergia a los anti bióticos betalactámicos	a) Amikacina 15mg/kg/24h + Tigeciclina 100 mg seguido de 50 mg/12 h b) Amikacina 15mg/kg/24h + aztreonam 2g/8h + glucopéptido, daptomicina o linezolid.
6. Fiebre persistente al 5º-7º día de tratamiento o 2º episodio de fiebre	Sospechar infección fúngica*

* Ver tabla VI. vo : vía oral

Tabla IV. Selección del tratamiento intravenoso antibacteriano

Se precisa una duración mínima de 3-5 días para determinar la eficacia del régimen antibiótico. Sin embargo, según se prolonga la duración de la neutropenia, los pacientes son más vulnerables a nuevas infecciones, pudiendo sufrir deterioro clínico antes de que hayan pasado 3 días. Por tanto, podría ser necesario modificar⁷ el tratamiento empírico inicial tal y como se recoge en la tabla V:

	Evento	Modificaciones
TRS	Gingivitis necrótica	Añadir antianaerobios
	Úlceras o vesículas	Sospechar infección viral**
	Sinusitis o lesiones ulcerosas nasales	Sospechar infección por <i>Aspergillus</i> * o zigomicetos.
TGI	Sintomatología esofágica	Sospechar esofagitis fúngica* o vírica**.
	Dolor abdominal agudo	Sospechar tiflitis o apendicitis. Añadir antianaerobios y vigilar estrechamente por la posibilidad de cirugía
	Dolor perianal	Añadir antianaerobios y valorar la posibilidad de cirugía al recuperarse de la aplasia
TRI	Infiltrado pulmonar focal	Realizar diagnóstico etiológico y considerar causas no infecciosas.
	Infiltrado pulmonar intersticial	Realizar diagnóstico etiológico y considerar causas no infecciosas.
Enfermedad progresiva o compliación		-Añadir vancomicina (si no la tenía pautada) -Si lleva un glucopéptido (11 fiebre persiste sin aislamiento de gram+) suspender glucopéptido. -Valorar añadir un antifúngico*.
TRS Tracto respiratorio superior TGI Tracto gastro intestinal TRI Tracto respiratorio inferior		

* Ver tabla VI

** Ver tabla VII

Tabla V. Modificaciones del tratamiento empírico

b) Infecciones fúngicas^{8,9,10}:

Suelen estar causadas por *Candida sp* y *Aspergillus sp*.

Las especies de *Candida* son la causa más común de infecciones fúngicas invasivas. La candidiasis invasiva, en expansión en los últimos años, puede originarse por neutropenia o el uso de antibacterianos de amplio espectro.

El género *Aspergillus* constituye una causa importante de morbi-mortalidad en pacientes inmunocomprometidos.

Las recomendaciones para el tratamiento empírico de una posible infección fúngica se recogen en la Tabla VII, dichas recomendaciones se realizan siguiendo los niveles de evidencia de acuerdo a la clasificación del CDC (Center Disease Control) que se muestran en la tabla VI:

Niveles de evidencia. Clasificación del Center for Disease Control (CDC) para el grado y solidez de las recomendaciones.

Sistema de clasificación para determinar la fuerza/solidez de la recomendación		
Categoría	Definición	Recomendación
A	Marcada evidencia de su eficacia y beneficio clínico sustancial	Fuertemente recomendada
B	Eficacia marcada o moderada, pero beneficio clínico limitado	Generalmente recomendada
C	Evidencia insuficiente de su eficacia, o eficacia no supera efectos adversos	Opcional
D	Moderada evidencia en contra de su eficacia o por sus efectos adversos	Generalmente no recomendado
E	Marcada evidencia en contra de su eficacia o por sus efectos adversos	Nunca recomendado
Sistema de clasificación para determinar la calidad de la recomen		
Categoría	Definición	
I	Evidencia basada en al menos un ensayo controlado-aleatorizado correctamente realizado	
II	Evidencia basada en al menos un ensayo bien diseñado sin aleatorización; en estudios de cohortes o de casos y controles; en múltiples series temporales; o en resultados muy evidentes de estudios no controlados.	
III	Evidencia basada en opiniones de autoridades prestigiosas basadas a su vez en la experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.	

Tabla VI

El tratamiento empírico aparece reflejado en la tabla VII.

Cuando existe fracaso terapéutico (progresión de la enfermedad al final de la primera semana o estabilidad de las lesiones tras un mes de tratamiento correcto), estaría indicado un tratamiento combinado con anfotericina B liposomal (5 mg/kg/día) asociada a caspofungina o aumentar dosis de anfotericina liposomal a 10 mg/kg/día o el cambio de anfotericina B por caspofungina sola o asociada a voriconazol. Aunque, en el modelo experimental, esta combinación parece no mejorar los resultados.

Para cualquier tipo de antifúngico, la duración del tratamiento no está predefinido y depende de la extensión de la enfermedad, la respuesta al mismo y el estado inmunitario del paciente. Parece razonable continuar el tratamiento durante varios meses (4-6), con el fin de tratar microfocos después de que los signos clínicos y radiológicos hayan desaparecido, los cultivos sean negativos y el estado inmunitario del paciente se restablezca¹¹.

ELECCIÓN	ALTERNATIVA	ESPECTRO	COMENTARIOS
- Anfotericina B liposomal (A-I). 3 - 5 mg/kg/día ó - Caspofungina (A-I). (Dosis de carga) DC 70 mg Dosis mantenimiento (DM) 50 mg/ 24h (A-I) ó - Voriconazol (B-I). DC: 6 mg/kg/12h DM: 3 mg/kg/ 12h	Fluconazol (B-I). DC: 800 mg (12mg/kg/24h) DM: 400 mg (6mg/kg/24h)	<i>Candida sp</i>	Si azoles previos o pacientes inestables: caspofungina Duración no determinada
	Itraconazol (B-I). 200mg/12h (3mg/kg/12h)		Duración no determinada
	Micafungina 100 mg/24h (B-I).		
- Voriconazol. DC 6mg/kg /12 h DM: 4mg/kg/12 h Tratamiento oral: 200 mg/12h ó - Posaconazol: 200 mg / 8 h (vo)	Itraconazol: 200mg/12h (2 días) luego 200 mg/24 h	<i>Aspergillus sp</i>	

Tabla VII. Tratamiento intravenoso empírico de la infección fúngica si fiebre persistente al 5^º-7^º día de tratamiento o 2^º episodio de fiebre

c) Infecciones víricas:

Se recomienda hacer profilaxis antiviral primaria en un paciente neutropénico con sintomatología que haga sospechar infección vírica, según la Tabla VIII^{12,13}:

No se recomienda en pacientes con linfoma la profilaxis aunque sí se puede plantear en enfermedades recidivantes (herpes genital y labial y zoster).

Pauta posológica	Agente infeccioso	Observaciones
Aciclovir 200- 800 mg/4 horas Respetar descanso nocturno (7 días)	Herpes Simple y Zoster	Puede utilizarse la vía oral
Ganciclovir 5 mg/kg/12 h y continuar con 10mg/kg/24h	CMV (retinitis, colitis, esofagitis, neumonía,...)	En ningún caso sobrepasar dosis, frecuencia o velocidad de perfusión recomendadas. Mantener tratamiento de 14-21 días, según órgano afectado
Foscarnet 180 mg/kg		3 dosis

Tabla VIII. Tratamiento intravenoso de infección vírica en paciente neutropénico

2.1.2. Otras medidas terapéuticas:

Se puede considerar la administración de factores de crecimiento hematopoyético (G-CSF) cuando existe:

- a) Neutropenia (<100 elementos/ μ l) o prolongada (<10 días).
- b) Existencia de criterios de sepsis grave.
- c) Neumonía, sinusitis o celulitis graves.
- d) Infección fúngica diseminada.
- e) Infección microbiológicamente documentada, que no responde al tratamiento antibiótico apropiado.

3. INFECCIONES EN LOS PACIENTES CON DEFECTOS EN LA INMUNIDAD HUMORAL

3.1. Mieloma Múltiple:

3.1.2. Profilaxis

- Vacunación antineumocócica, frente a H. influenzae y antigripal
- Profilaxis antibacteriana con sulfametoxazol/trimetoprim 800/160mg⁹

3.1.2. Tratamiento

- Si fiebre de origen desconocido con afectación del estado general, neumonía con infiltrado pulmonar en radiografía y/o infección urinaria con fiebre: Ceftriaxona 1-2 g/24h iv o cefepima 1-2 g/12h iv.
- Si fiebre de origen desconocido y buen estado general: Amoxicilina/clavulánico asociado a quinolonas.
- Sulfametoxazol/trimetoprim 800/160 mg o quinolonas para infecciones urinarias¹¹.

3.2. Leucemia linfática crónica (LLC)

3.2.1. Profilaxis

Dependerá del tratamiento recibido por el paciente.

- Inmunoglobulinas: administrar cada 4 semanas en pacientes con hipogammaglobulinemia.

- Pacientes en mantenimiento con fludarabina: se utilizará sulfametoxazol/trimetoprim 800/160mg en profilaxis frente a neumonía por *Pjiroveci*, manteniéndose durante 6 meses después de finalizar el tratamiento quimioterápico.
- En infección previa o exposición a micobacterias utilizar isoniazida 6 meses.
- En pacientes mayores de 70 años: valaciclovir o famciclovir o aciclovir.
- Paciente en tratamiento con alemtuzumab: profilaxis frente a *Pneumocystis* y virus herpes hasta varios meses después de finalizar tratamiento.
- Monitorización semanal del antígeno del CMV o detección de ADN o ARN vírico. Instaurar tratamiento con ganciclovir o foscarnet si se obtienen 2 PCR positivas aunque el paciente esté asintomático.

4. PACIENTE CON INMUNODEFICIENCIA CELULAR

4.1. Enfermedad de Hodgkin

No suelen padecer infecciones oportunistas al margen del tratamiento quimioterápico con la excepción de las reactivaciones e infecciones por virus herpes y reactivación del virus de la Hepatitis B tras tratamiento con rituximab. Como se ha comentado, la profilaxis antivírica no está indicada, aunque puede contemplarse en aquéllos que han sufrido una infección y van a continuar con quimioterapia o radioterapia¹⁴.

El tratamiento debe administrarse por vía intravenosa a la mayor brevedad según la Tabla VII.

4.2. Tratamiento con glucocorticoides.

La dosis de corticoide a partir de la cual la incidencia de infección aumenta oscila entre 20-40 mg diarios de prednisona o sus equivalentes durante más de 4-6 semanas¹⁵.

- Valorar profilaxis antituberculosa en pacientes con historia de contacto reciente con enfermos afectados, prueba de Mantoux positiva o bien alteraciones radiológicas sugestivas de la enfermedad.
- También debe prevenirse la infección por *Pneumocystis jiroveci*: Sulfametoxazol/Trimetoprim 800mg/160mg/12 horas 2-3 días/semana.
- Prevención de la infección por hongos filamentosos, especialmente si en el paciente coexisten otros factores de riesgo.

Puede ser necesaria la retirada del tratamiento esteroideo, especialmente si la infección es grave.

4.3. Tratamiento con análogos de las purinas:

Fludarabina, cladribina o pentostatina tienen un importante efecto mielodepresor que puede disminuir el recuento de linfocitos T CD 4 de forma mantenida de 9-12 meses tras finalizar tratamiento. La mayoría de las infecciones ocurren en las primeras semanas de tratamiento y dos tercios de éstas se deben a gérmenes oportunistas^{16,17}.

Ante sospecha de infección en un paciente tratado con análogos de purinas, el tratamiento antibiótico debe ser precoz. Las pautas a utilizar en función del foco son las mismas que se han considerado para pacientes con LLC tratados con fludarabina. Debe tenerse en cuenta que los pacientes que han sufrido una infección tratada con éxito pueden recaer tras la retirada del tratamiento, especialmente en el caso de virus, hongos. De ahí que se recomiende sistemáticamente la profilaxis secundaria frente al germen causal¹⁴.

5. CASO CLÍNICO

Motivo de ingreso

Varón de 74 años que ingresa por fiebre de 38.5°C, disnea y gingivorragia de 48 horas de evolución, Junio 2009.

Antecedentes personales

- No alergias medicamentosas conocidas.
- EPOC moderado-severo.
- Linfoma no Hodgkin-B en remisión completa tras 6 ciclos de R-CHOP(2004).
- Síndrome Mielodisplásico tipo AREB II, con evolución a Leucemia Mielóide Aguda secundaria. Con remisión parcial tras 2 ciclos esquema I/A 3/7 (2008). Inicia tratamiento con 5-azacitidina 75mg/m² por progresión (última administración Mayo 2009) durante el cual presenta fiebre sin documentación microbiológica, ni clara focalidad clínica.

Tratamiento habitual: Ácido tranexámico 500mg ampollas vía oral (vo) si sangrado, fluconazol 200mg/24h vo, aciclovir 400mg/12horas vo, sulfametoxazol/trimetoprim 800/160mg vo 3 días por semana, bromuro de tiotropio 18mcg una inhalación/24horas, budesonida 320mcg/formoterol 9mcg 1 inhalación/12h, teofilina 250mg/12horas vo, omeprazol 40mg/día, alopurinol 300mg/24h.

Evolución y tratamiento

Al ingreso: anemia, plaquetopenia y recuento de neutrófilos de 1400cél/mm³, urea 39mg/dl, creatinina 0.57mg/dl. Se extrajeron 2 hemocultivos en urgencias e inició tratamiento empírico iv con cefepima 2g/8h, amikacina 500 mg/12h y enjuagues bucales de nistatina.

Ingresó afebril a cargo de Hematología con aislamiento inverso. Suspendieron amikacina, se añadió aciclovir 400mg/12h vo y fluconazol 200mg/24h vo.

El día 4 de ingreso se observó neutropenia (600neutrófilos/mm³). El día 6 ante la buena evolución se sustituyó la cefepime por amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8h oral, objetivándose pico febril (38.5°C) y 400 neutrófilos/mm³ el séptimo día, por lo que se reintrodujo cefepima 2g/8h, y se suspendió amoxicilina/clavulánico, manteniéndose afebril desde este momento.

Presentó nuevo pico febril, neutropenia (200neutrófilos/mm³) y empeoramiento radiológico el día 11, modificándose el tratamiento empírico tras extracción de 2 hemocultivos (ante la falta de resultados concluyentes en los hemocultivos extraídos en urgencias) cultivo de esputo y solicitud de PCR para *Aspergillus*. Las modificaciones fueron:

- Reducción de dosis de cefepima a 1g/8h iv.
- Adición caspofungina 70 mg IV dosis inicial y 50 mg/24h iv de mantenimiento hasta el día previo al alta.
- Amikacina 1g/12h iv.

Tras esta modificación, presentó nuevo pico febril, por lo que se añadió teicoplanina 400mg/12h iv 3 dosis (400 mg/24h de mantenimiento) al presentar *Staphylococcus coagulasa negativo* sensible a vancomicina en hemocultivo y se cambió la vía iv periférica.

PCR positivo para *Aspergillus fumigatus* también aislado en esputo junto a *Aspergillus flavus* iniciándose tratamiento con voriconazol 400mg/12h vo (200 mg/12h de mantenimiento).

Dada la buena evolución clínica (ausencia de neutropenia) y radiológica se decidió alta con el siguiente tratamiento oral: levofloxacin 500mg/24h, aciclovir 400mg/12h, voriconazol 200 mg/12h y sulfametoxazol/trimetoprim 800/160mg a días alternos.

Una semana después volvió a ingresar por deterioro del estado general, lesiones purpúreas en cuello y cara, neutrofilia y plaquetopenia. No sangrado gingival y hemoptisis no muy abundante. Se le transfundieron plaquetas, se mantuvo tratamiento con aciclovir (800 mg/12h), voriconazol y sulfametoxazol/trimetoprim domiciliarios añadiéndose ceftazidima 2g/8h. Ante la buena evolución e insistencia del paciente, al segundo día se le administró tratamiento quimioterápico con Fludarabina (25mg/m² x 4 días) y ARA-C (200mg/m² x 6 días) por progresión a

5-azacitidina. Ese mismo día presentó pico febril por lo que se añadió teicoplanina IV a dosis especificadas anteriormente. El día 6 sufrió empeoramiento clínico con picos febriles (39°C), expectoración con ronus e hipoventilación, y 300 neutrófilos/mm³, por lo que se añadió tratamiento con amikacina 1g/24h IV. El paciente se deterioró lentamente hasta que el día 9 de ingreso se sustituyó cef tazidima por imipenem 1g/8h IV. A pesar del tratamiento, mantiene picos febriles hasta el día 20, cuando se cambió imipenem por piperacilina/tazobactam 4/0.5g/8h IV y se añadió caspofungina a 50mg/24h IV tras dosis de choque (70mg), mejorando su estado general hasta alta el día 27, con el mismo tratamiento oral del alta previa añadiéndose amoxicilina/clavulánico 500/125 mg.

El paciente vuelve a ingresar en dos ocasiones sin conseguir la resolución de la neumonía por *Aspergillus fumigatus* hasta su fallecimiento por complicaciones neurológicas secundarias a un accidente cerebro vascular agudo.

Discusión

Ante la presencia de neutropenia febril de repetición sin aislamiento de germen causante de la infección, recibió en todo momento tratamiento empírico durante su primer ingreso.

El tratamiento empírico elegido fue la biterapia con B-Lactámico y aminoglucósido aprovechando el sinergismo del mismo. Dada la clínica respiratoria del paciente y que no presentó foco de infección aparente ni signos de sepsis, el hematólogo decidió mantener cefepima en monoterapia y suspendió amikacina, evitando así la posible nefrotoxicidad del aminoglucósido.

Ya que el paciente ingresó con gingivorragia, se recomendaría además añadir tratamiento frente a anaerobios, que no se pautaron en ningún momento.

Como se ha comentado la profilaxis antivírica no estaría indicada. Sin embargo, al no obtener mejoría clínica, se debe reevaluar, y en este caso se sospechó de infección del tracto respiratorio superior, recomendándose iniciar tratamiento antivírico, en este caso con aciclovir.

Aunque la neutropenia se mantuvo, al permanecer afebril con cefepime se decidió realizar terapia secuencial pasando a amoxicilina/clavulánico pero ante la presencia de pico febril tras el cambio, se decidió reintroducir la cefalosporina de 3ª generación.

Debido a la neutropenia mantenida durante más de 10 días y el empeoramiento radiológico, se decidió añadir caspofungina, tratamiento de elección en una sospecha por *candida sp* y alternativa en *aspergillus* a la espera de resultados de PCR. Habría estado indicado, como consecuencia de la neutropenia persistente, el uso de G-CSF.

Dado que el paciente no mejoró, se añadió un aminoglucósido, amikacina, como indican las guías revisadas y se añadió un glucopéptico (teicoplanina) por presentar hemocultivo positivo para *Staphylococcus coagulasa negativo* y recambio de la vía periférica ante signos de infección en zona de inserción del catéter.

Ante la confirmación de una aspergilosis (PCR positiva para *Aspergillus fumigatus*, y del esputo, positivo para *A. fumigatus* y *A. flavus*) se mantiene el tratamiento con caspofungina dada la estabilidad clínica del paciente, aunque el tratamiento de elección sería el voriconazol en monoterapia. Al alta se mantiene trimetoprim/sulfametoxazol como prevención de *Pneumocistis jiroveci* y el antivírico como profilaxis secundaria al tratamiento con análogo de purina y el voriconazol oral.

El paciente reingresó por deterioro de su estado general sin neutropenia, manteniendo el tratamiento del alta anterior. Recibió nuevo ciclo de quimioterapia y presentó nuevo pico febril, por lo que añadió ceftazidima, cefalosporina antipseudomona debido a las posibles resistencias a los betalactámicos recibidos en ingresos previos. Presentó nuevamente neutropenia febril por lo que se añadió según las recomendaciones, el glucopéptico: teicoplanina. Ante la presencia de neutropenia en ciclos de quimioterapia previos, la administración de G-CSF como profiláctico podría haberse valorado en este caso.

Debido al empeoramiento del paciente se añadió amikacina, siguiendo las guías clínicas. Igualmente ante el fracaso terapéutico se modificó el betalactámico hasta en dos ocasiones. Tras más de un mes con el tratamiento antifúngico adecuado, se añadió caspofungina al voriconazol experimentando clara mejoría clínica. Dicha asociación se encuentra recogida como alternativa terapéutica en paciente con progresión de enfermedad.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. M.C. Mateos, J.M. Arguiñano, M.A. Ardaiz, F.J. Oyarzábal. Infecciones en pacientes oncohematológicos no trasplantados. Anales Sis San Navarra. 2005, vol.28, n.1, pp. 59-81 Acceso web 01/03/2013. <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v28n1/revision2.pdf>
2. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. N Eng J Med 2000; 343 37-49.
3. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Second of two parts. N Eng J Med 2000; 343: 108-117.
4. Lindsey Robert Baden WB, Micael Angarone, Erik R. Dubberke, Alison G. Freifeld et al. NCCN Guidelines Version 1.2012. Prevention and treatment of cancer-related infections. 2012; J Natl Compr Canc Netw. 2012 Nov 1;10(11):1412-45
5. Services USDoHH. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0. 2011
6. M.L. Villalobos León. Protocolo diagnóstico y tratamiento del síndrome febril en el paciente oncológico. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. Volume 11, Issue 27, March 2013, Pages 1677–1680

7. Mensa J., Gatell JM, Martínez JA, Sorina A, Vidal F, Serrano R, Losa JE, Letam E. Infecciones en urgencias (7ª ED). Antares, editor 2009.
8. Guidol F. Prevención de la infección bacteriana y fúngica en los pacientes neutropénicos con cáncer. Visitado: 25/02/2013. <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos/>
9. Jose Maria Aguado IR-C, Patricia Muñoz, Jose Mensa, Benito Almirante et al., Vazqueze L. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* 2011;29(5):345.
10. Fortun J, Carratala J, Gavalda J, Lizasoain M, Salaver M, de la Cámara R, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*.
11. Gavalda J., Ruiz I., Recomendaciones para el tratamiento de la infección por *Aspergillus* spp. Grupos de Estudio de Micología Médica (MICOMED) y de Infección en el Trasplante (GESTRA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(10):571-8
12. Empleo empírico de antibióticos en pacientes inmunocomprometidos. Criterios de empleo. Indicaciones. Asociaciones. Adaptación a cuadro sistémico y/u órganos afectados. Situaciones clínicas diferenciales. *Medicine*. 2008;10(23):1547-56.
13. Mandell, Douglas y Bennet *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. 7ª ed. 2011 4128 págs Editorial Servier.
14. Berenguer J. Complicaciones infecciosas en los pacientes no neutropénicos. *Haematologica* 2002; 87 (Suppl 1): 221-226.
15. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients with glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 954-963.
16. Samonis G, Kontoyannis DP, O'Brien S, Kantarjian H, Robertson L, Lerner S et al. Infectious complications of purine analog therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 409-413.
17. López-Jiménez J. Profilaxis en situaciones especiales. En: López-Jiménez J, De la Cámara R (Eds). *Profilaxis y tratamiento de la infección en el paciente oncohematológico*. Ed Drug Farma 2004, Madrid: 55-64.

Infecciones en el paciente oncológico

Autoras: María Sánchez de Castro, Noelia Moreno Nieto, María Blanco Crespo, Mónica Gasanz Garicoechea

Revisoras: Paula de Juan-García Torres, Inés García Castro.

Hospital Universitario de Guadalajara.

1. INTRODUCCIÓN¹

Las infecciones representan una causa muy importante de morbi-mortalidad en el paciente oncológico. A veces, la propia enfermedad puede predisponer a los pacientes a infecciones graves o recurrentes.

Aplicar estrategias efectivas que anticipen, prevean y permitan manejar estas infecciones en el paciente neutropénico (PN), están mejorando los resultados de los tratamientos.

2. FACTORES DE RIESGO (FR)^{1,2,3}

Existen unos factores que predisponen a estas infecciones y estudios recientes, clasifican a los pacientes en distintos subgrupos de riesgo lo que permite un abordaje terapéutico de forma individualizada.

La neutropenia por sí misma es el FR más importante; existe una clara relación entre el grado de neutropenia y el riesgo de infección.

Neutropenia: recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $< 500/\text{mm}^3$ o recuento $< 1.000/\text{mm}^3$ con una previsión de descenso a $500/\text{mm}^3$ en las siguientes 48 horas, siendo RAN el recuento de neutrófilos segmentados más neutrófilos en banda (inmaduros) multiplicado por el recuento leucocitario total.

El riesgo de infección aumenta conforme disminuye el RAN. La rapidez con que disminuyen los neutrófilos y la duración de la neutropenia son también factores críticos, ya que reflejan la reserva medular y están muy relacionados con la gravedad de la infección y el resultado clínico.

2.1. Clasificación de los FR:

- Dependientes de la función del sistema inmune:
 - Defectos cuantitativos: granulocitopenia/neutropenia

- Defectos cualitativos: inmunidad celular o humoral alterada.
- Alteración de otras defensas del paciente:
 - Nutrición: muy importante para mantener una correcta función fagocítica, linfocítica...
 - Alteración de las barreras físicas: como consecuencia de la instrumentación invasiva (catéteres), mucositis, alteración de la flora intestinal.
 - Otras alteraciones: pérdida del reflejo de deglución, disminución del nivel de conciencia.
- Específicos del paciente:
 - Los pacientes con tumores avanzados tienen mayor riesgo de complicaciones infecciosas.
 - Pacientes esplenectomizados.
 - Factores genéticos: el déficit de dihidropirimidin deshidrogenasa (DPD) que aumenta la toxicidad de 5-fluorouracilo (5-FU) y capecitabina.
- Específicos del régimen de quimioterapia (QT):
 - Las tasas de mielosupresión a menudo no se comunican en los ensayos clínicos y cuando se publican varían mucho entre los distintos ensayos.
 - El riesgo de neutropenia está incrementado en el primer ciclo de QT.

3. EPIDEMIOLOGÍA²

En los PN las infecciones más frecuentes son las **bacterianas** seguidas de las **fúngicas**.

Las infecciones **víricas** sólo aparecen cuando coexisten otros factores como mucositis (aumenta el riesgo de infecciones por *herpes simple*) o inmunodeficiencia (aumenta el riesgo de infecciones por herpes virus en general, sobre todo por *citomegalovirus (CMV)* y *virus de la varicela zoster (VVZ)*).

Las infecciones suelen seguir una evolución bastante predecible, inicialmente aparecen las infecciones bacterianas y, cuando la neutropenia se prolonga durante mucho tiempo, aparecen las infecciones fúngicas.

Los principales patógenos causantes de infecciones bacterianas son:

BACTERIAS (80-85%)	GRAM + (60-70%)	Más Frecuentes (>5%)	Estafilococos coagulasa negativo. <i>Streptococcus viridans.</i> <i>Staphylococcus aureus.</i>
		Menos frecuentes (<5%)	<i>Streptococcus pneumoniae.</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Corynebacterium spp.</i> <i>Clostridium difficile.</i> <i>Clostridium spp.</i>
	GRAM - (30-40%)	Más frecuentes (>5%)	<i>Escherichia coli.</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa.</i>
		Menos frecuentes (<5%)	Otras enterobacterias. <i>Campylobacter.</i> <i>Haemophilus influenzae.</i> <i>Bacteroides spp.</i> <i>Fusobacterium spp.</i>

ANAEROBIAS: relativamente infrecuentes, salvo en casos concretos (tiflitis, ulceración necrotizante, infección perianal o perirectal).

HONGOS (en aumento)	<i>Aspergillus spp.</i> <i>Candida spp.</i> <i>Otros (Fusarium, mucorales, etc.)</i>
VIRUS	Herpes virus : <i>Herpes simple (VHS)</i> y (<i>VVZ</i>).

Las infecciones polimicrobianas suponen alrededor del 10% y contienen un Gram - en un porcentaje elevado (60-80%). Presentan en su conjunto, una mayor mortalidad que las monobacterianas.

Los patógenos multiresistentes suponen un problema muy importante ya que van en aumento y dificultan el tratamiento de dichas infecciones. Cabe destacar las bacterias productoras de beta lactamasas de espectro extendido (BLEEs), frecuentes en *E. coli* y *Klebsiella*; productoras de carbapenemasas (*P. aeruginosa*, *Klebsiella*); enterococos resistentes a vancomicina (VRE) y *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA).

4. ESTRATIFICACION DEL RIESGO¹

Se ha clasificado a los pacientes en función del riesgo individual con el objetivo de identificar a los de bajo riesgo y llevar a cabo con ellos estrategias terapéuticas más simples, menos tóxicas y/o más baratas.

Existen distintos sistemas de clasificación del riesgo. El modelo de la Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) es el más aceptado y usado internacionalmente.

Este modelo define el “riesgo” como la probabilidad de resolver un episodio de neutropenia sin complicaciones médicas graves; y lo cuantifican en función de:

Expresión clínica de la enfermedad	Asintomático o síntomas leves	+5
	Síntomas moderados	+3
Ausencia de hipotensión		+5
Ausencia de EPOC		+4
Tumor sólido o sin antecedentes de enfermedad fúngica previa en caso de neoplasia hematológica		+4
Ausencia de deshidratación		+3
Paciente ambulatorio al inicio de la fiebre		+3
Edad <60 años		+2

Puntuación total ≥ 21 → pacientes de **BAJO RIESGO**

Puntuación total < 21 → paciente de **ALTO RIESGO**.

La escala MASCC no tiene en cuenta la duración de la neutropenia que sí se tiene en cuenta en las guías del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y en las de la Infectious Disease Society of America (IDSA). En ambas recomendaciones, un paciente con neutropenia de < 100/mm³ con una duración prevista de ≥ 7 días se considera de alto riesgo.

5. DIAGNOSTICO³

Las infecciones en el PN pueden cursar con signos y síntomas clínicos muy sutiles debido a una deficiente respuesta inflamatoria, siendo con frecuencia la fiebre el único signo de presentación³

Según la IDSA se considera fiebre como una toma de temperatura oral $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ en una única determinación o $\geq 38^{\circ}\text{C}$ durante más de una hora³

La presencia de fiebre indica una infección en el 48% -70% de los pacientes con un RAN <500/mm³ siendo el único signo en el 55% de los PN con bacteriemia probada.

La bacteriemia representa la gran mayoría de las infecciones que se documentan microbiológicamente y sólo en el 35% de los pacientes con neutropenia febril (NF) se presenta algún dato clínico o microbiológico que permita identificar la infección.

En los PN con signos/síntomas de infección, sin fiebre se debe considerar que tienen una infección activa.

En los pacientes que presenten NF se les debe someter a la siguiente evaluación inicial:

- Historia clínica detallada.

- Examen físico: debido a la ausencia de respuesta inflamatoria, los típicos signos clínicos de infección pueden estar enmascarados, quedando como únicos hallazgos eritema y dolor.

- Analítica y exploraciones especiales:

- Hemograma completo.
- Urocultivo, análisis de heces y líquido cefalorraquídeo si se considera necesario.
- Hemocultivo. La guía IDSA recomienda al menos dos muestras de hemocultivo extraídas una de cada lumen de un catéter venoso central (CVC) si está presente, así como de una vena periférica. Si no se dispone de CVC entonces se extraerán dos muestras separadas de venas periféricas.

- Radiografía de tórax: si tiene signos o síntomas respiratorios o si el paciente va a ser tratado de forma ambulatoria, hay que tener en cuenta que debido a la neutropenia se puede retrasar la aparición del infiltrado.

- Si procede: muestras para cultivo de esputo, lesiones cutáneas sospechosas, heces si se presenta diarrea, líquido pleural o peritoneal o cultivo de punta de catéter.

- Otras exploraciones: la realización de una tomografía computerizada o resonancia magnética nuclear dependerán de la clínica de cada paciente.

Con todo ello se podrá establecer el diagnóstico de NF y disponer de la información necesaria para definir el nivel de riesgo del paciente y orientar adecuadamente el tratamiento empírico inicial. Es importante reevaluar con frecuencia al paciente durante todo el episodio de NF para monitorizar la respuesta al tratamiento e identificar precozmente la aparición de signos de infección que pudieron no ser patentes en la evaluación basal⁹

6. TRATAMIENTO EMPÍRICO INICIAL^{1,2,4,5,6}

6.1. TRATAMIENTO ANTIBACTERIANO:

El tratamiento empírico antibiótico debe realizarse con antibióticos bactericidas, de amplio espectro, a dosis plenas y de forma precoz.

La cobertura amplia para Gram - (cubriendo siempre *Pseudomonas aeruginosa*) es esencial, siendo opcional, la cobertura para Gram +.

Para elegir la terapia empírica más adecuada debe tenerse en cuenta la epidemiología local de los patógenos en este tipo de pacientes.

Una vez realizada la valoración inicial del episodio de NF, debe clasificarse como episodio de alto o bajo riesgo para desarrollar complicaciones:

- **Si el episodio se considera de bajo riesgo (MASC >=21)**, el paciente puede recibir tratamiento:
 - Intravenoso: β-lactámicos con actividad antipseudomonas.
 - Ó bien oral:
 - Ciprofloxacino más amoxicilina/clavulánico.
 - En pacientes alérgicos a penicilinas: ciprofloxacino + clindamicina.

Si se han empleado quinolonas como profilaxis antibacteriana, éstas **no** pueden emplearse como tratamiento empírico.

Los aminoglucósidos y los glucopéptidos no se consideran adecuados para la monoterapia empírica en ningún caso.

El paciente puede tratarse en el hospital o de forma ambulatoria. *Ante la duda es mejor ingresar al paciente y tratarlo con antibióticos intravenosos.*

- **Si el episodio se considera de alto riesgo (MASC <21)**, el paciente debe ser ingresado en el hospital e iniciar tratamiento intravenoso.
- La **monoterapia** es la terapia empírica de elección: piperacilina-tazobactam, imipenem, meropenem, cefepima ó ceftazidima.
- La **terapia combinada** sólo se debe administrar en determinados casos:
 - Combinaciones con **aminoglucósidos** (amikacina de elección) en pacientes clínicamente inestables, que presenten neumonía o riesgo de infección por *P. aeruginosa* (colonización o infección previa por este patógeno, o existencia de ectima gangrenoso).
 - La adición de **glucopéptidos** (Vancomicina/teicoplanina) al tratamiento, está indicada en caso de:
 - Sospecha clínica de infección relacionada con catéter.
 - Infección tejidos blandos.
 - Colonización por MRSA o neumococo resistente.
 - Hemocultivos positivos para Gram + antes de identificarlos.
 - Hipotensión o shock séptico sin germen identificado.

- FR para *S. Viridans* como: mucositis importante, profilaxis con quinolonas o incremento brusco de fiebre

Los pacientes con historia de reacción inmediata de hipersensibilidad a penicilinas, deben tratarse con combinaciones que eviten beta-lactámicos y carbapenemes, como ciprofloxacino + clindamicina ó aztreonam + vancomicina.

El uso de los **nuevos agentes con actividad anti Gram +** (Linezolid ó Daptomicina) es más restrictivo:

- La guía IDSA indica el uso de Linezolid y Daptomicina en:
 - Terapia dirigida para patógenos específicos.
 - Uso empírico en pacientes en riesgo de infección por MRSA y VRE.
- La guía del NCCN se posiciona en contra del uso empírico de Linezolid y daptomicina, recomendándolo para:
 1. Infecciones documentadas por organismos resistentes a Vancomicina.
 2. Cuando Vancomicina no es una opción.
 3. Linezolid o vancomicina: se debe considerar en neumonía por MRSA en pacientes sometidos a ventilación mecánica.

Las infecciones por **bacterias multirresistentes** son frecuentes aunque varían de un centro a otro. Destacan el MRSA, el VRE, las bacterias Gram - productoras de BLEEs, y las productoras de carbapenemasas. Atendiendo al riesgo de infecciones por estas bacterias multirresistentes se justifica la modificación del tratamiento empírico antibiótico inicial:

- MRSA: adición de vancomicina, linezolid o daptomicina (BIII)
- VRE: adición de linezolid o daptomicina (BIII)
- Bacterias BLEEs +: adición de carbapenémicos (BIII)
- Bacterias productoras de carbapenemasas: adición de colistina o tigeciclina (CIII).

6.2. TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO:

Las infecciones invasivas por hongos son difíciles de diagnosticar y se asocian a una alta mortalidad.

Los estudios randomizados han demostrado la efectividad del tratamiento empírico antifúngico sobre todo en aquellos PN que, tras 7 días de tratamiento antibiótico empírico, persisten febriles o presentan recurrencia de la fiebre.

Los fármacos más empleados actualmente en la terapia antifúngica empírica son la caspofungina, formulaciones lipídicas de anfotericina, anfotericina liposomal y voriconazol.

El tratamiento antifúngico se debe mantener mientras dure la neutropenia.

6.3. TRATAMIENTO ANTIVIRAL:

El tratamiento para el VHS ó VVZ sólo se indicará si hay evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad viral activa (CIII).

- Las infecciones graves por VHS se deben tratar con Aciclovir.
- En infecciones por VVZ: aciclovir o valaciclovir.

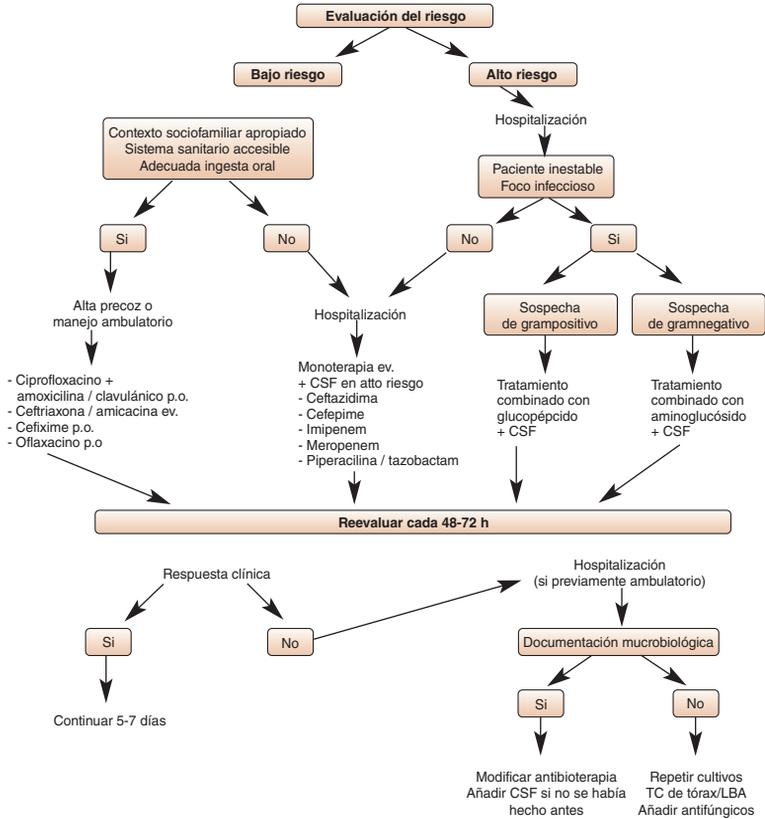
Ante una infección por CMV se indica ganciclovir.

En caso de Infección por virus de la gripe, deben ser tratados con inhibidores de la neuraminidasa. No existe tratamiento antivírico eficaz salvo en caso de sospecha de gripe de menos de 48 horas de evolución, puede tratarse con:

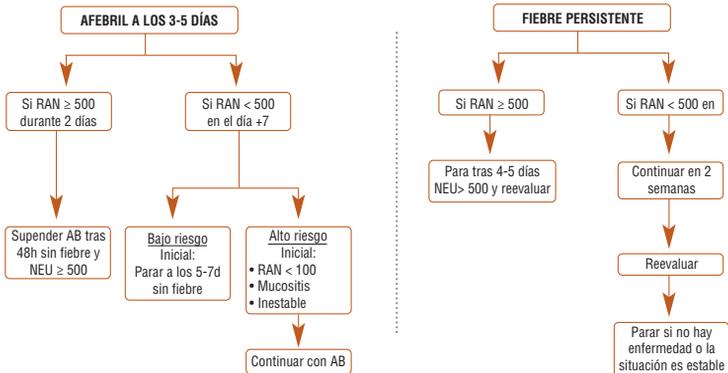
- Oseltamivir, Amantadina, rimantadina ó Zanamivir inhalado

7. MODIFICACIONES DEL TRATAMIENTO INICIAL^{3,4}

El tratamiento antibiótico inicial debe ser modificado de acuerdo con la evolución clínica del paciente y los hallazgos microbiológicos (AII).



DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO:



8. PROFILAXIS^{1,4}

8.1. MEDIDAS DE PROTECCIÓN DEL ENTORNO:

Son medidas muy simples pero altamente eficaces aunque no existe una evidencia clínica sólida que las demuestre; estas medidas son la higiene del paciente y la higiene del personal sanitario (lavado de manos antiséptico). En algunas situaciones como en caso de neutropenias severas prolongadas conviene realizar algún tipo de aislamiento. Se intenta generar ambientes con baja carga microbiológica con el fin de reducir el riesgo de infección.

8.2. PROFILAXIS ANTIBACTERIANA⁷:

Muy dependiente de la política de cada centro puesto que se realizará en función de la epidemiología local.

Las guías IDSA y NCCN coinciden en que se debe considerar la profilaxis con quinolonas en pacientes de alto riesgo (duración de la neutropenia prevista >7 días y $\text{RAN} \leq 100/\text{mm}^3$ (BI))

La profilaxis se realiza con levofloxacino o ciprofloxacino.

- Las guías IDSA recomiendan levofloxacino en situaciones de infecciones asociadas a mucositis por estreptococos del grupo viridans.
- Las guías NCCN posicionan a levofloxacino como primera elección.

Se debe comenzar con la QT y mantenerse hasta la resolución de la neutropenia o el inicio de la terapia antibiótica empírica por el desarrollo de una NF. Si el paciente va a recibir ciclofosfamida, en este caso, la profilaxis debe comenzar a las 24-48h de terminar la administración de dosis altas de ciclofosfamida.

8.3. PROFILAXIS ANTIFÚNGICA:

La neutropenia prolongada es uno de los principales FR de padecer infecciones fúngicas en los pacientes con cáncer, esto se produce especialmente en los pacientes hematológicos, por lo que no se comentará en este capítulo.

8.4. PROFILAXIS ANTIVIRICA:

Habitualmente no hay indicación para su administración de forma empírica en pacientes con NF sin datos que hagan sospechar una infección vírica.

9. USO DE FACTORES ESTIMULANTES DEL CRECIMIENTO DE COLONIAS (CSFs)^{8,9,10}

Los factores estimulantes del crecimiento de colonias granulocíticas (G-CSF) son citoquinas que promueven la proliferación, diferenciación y función de las células progenitoras y maduras de la estirpe mieloide. Su papel en el tratamiento y prevención de la NF ha sido extensamente evaluado.

En general son bien tolerados y los efectos adversos son leves y pasajero (dolores óseos, mialgias, fiebre y cefaleas).

El tratamiento y/o profilaxis de la NIQ (Neutropenia Inducida por QT) con CSF:

- Reduce la incidencia, duración y severidad de la NIQ en tumores sólidos.
- Permite la administración de dosis plenas de QT, la posibilidad de completar el número de ciclos planeados y el aumento de la intensidad o densidad de dosis, mejorando la respuesta terapéutica, el control tumoral y la supervivencia.
- Reduce el coste de la NF al disminuir el número de estancias hospitalarias y las necesidades de antibióticos intravenosos durante el tratamiento de la QT.
- Disminuye la tasa de infecciones y el riesgo de neutropenia y NF durante la QT.
- Reduce el riesgo de muerte relacionada con la infección y del riesgo de muerte temprana durante la QT.
- No se encontró un beneficio significativo en términos de respuesta tumoral y supervivencia.

Existen varios fármacos en este grupo de G-CSF. Presentan diferencias en cuanto a la forma de obtención, farmacocinética y efectos biológicos: filgrastim (Neupogen® y biosimilares); lenograstim (Granocyte®); pegfilgrastim (Neulasta®).

Hay dos principios básicos sobre el uso de CSFs, que son aplicables a todos los casos:

- Se deben emplear de acuerdo a razones clínicas, no económicas.
- Siempre que exista un régimen de igual eficacia con menor riesgo de aparición de NF, está indicado escoger el de menor riesgo en lugar de asociar factores de crecimiento al de mayor riesgo.

9.1. CSF en profilaxis primaria:

Para evitar la aparición de neutropenia desde el primer ciclo. La indicación de uso se establece en base a la frecuencia esperable de NF asociada al ciclo con-

creto de QT y en base a la presencia de ciertas características clínicas del paciente:

- Tratamientos de QT con un riesgo de NF > 20%.
- Tratamientos de QT a dosis densas.
- Pacientes que presenten alguno de los siguientes FR para sufrir complicaciones infecciosas asociadas con la QT:
 - > 65 años
 - Mal estado general
 - Episodio previo de NF
 - Mal estado nutricional
 - Heridas abiertas o infección activa
 - Cáncer avanzado
 - Numerosos tratamientos previos con QT o RT
 - Administración de QT-RT concomitante.
 - Citopenias por infiltración medular
 - Otras comorbilidades graves

Estas recomendaciones se refieren a tratamientos con intención curativa y paliativa, siempre que, en esta última la supervivencia global se beneficie como consecuencia del tratamiento. La reducción de dosis es la opción preferente para los pacientes que reciban QT paliativa que sólo impacte en la calidad de vida.

9.2. CSF en profilaxis secundaria:

Se considera que está indicada cuando el paciente cumple todos los siguientes requisitos:

- Haya experimentado un episodio de NF en un ciclo de QT previo en el que no recibió CSFs.
- La reducción de la dosis de QT se considere que puede comprometer la supervivencia del paciente.

9.3. Uso terapéutico de los CSF:

No se indica en PN afebriles.

Para los PN que tienen fiebre tampoco se recomienda su uso rutinario, no obstante, hay 2 circunstancias en las que el uso se debe considerar:

- Paciente con NF y está en alto riesgo de complicaciones infecciosas.
- Pacientes que tiene factores pronósticos que predicen un mal curso clínico como: Neutropenia prolongada (>10 días) y profunda (<100 neutrófilos/mm³); edad > 65 años; tumor primario no controlado; neumonía; sepsis; infección fúngica invasiva o estar hospitalizado al comienzo de la fiebre.

9.4. Posología de los CSF:

Se deben administrar preferentemente por vía sc, aunque también es posible iv.

En el paciente con QT se debe iniciar 24-72h después de finalizar la QT.

Las dosis son las siguientes:

- G-CSF: 5 µg/kg/día
- Pegfilgrastim: 6 mg en dosis única

Se debe administrar el CSF hasta alcanzar ≥ 2.000 neutrófilos/mm³.

10. CASO CLÍNICO

MOTIVO DE INGRESO

Varón de 71 años con adenocarcinoma de colon estadio IV que ingresa por neutropenia grado 4 y pico febril de 38,5° C.

ANTECEDENTES PERSONALES:

Soltero. Sin alergias medicamentosas conocidas. HTA, diabetes mellitus tipo II y dislipemia.

Tratamiento habitual: lorazepam, paracetamol, omeprazol, hierro oral, fluvastatina, indometacina y repaglinida.

Cáncer próstata con prostatectomía radical en 2008.

Intervenido en octubre de 2012 mediante hemicolectomía derecha paliativa por adenocarcinoma de colon pT4a N2 (6/31) M1 con metástasis hepáticas múltiples irresecables. Postoperatorio complicado con absceso abdominal que requiere laparotomía en diciembre de 2012 con drenaje de absceso perianastomótico.

Último ingreso en Enero de 2013 por fiebre y leucocitosis con respuesta favorable al tratamiento antibiótico.

El 5 de febrero de 2013 inició tratamiento QT con esquema FOLFOX ante los datos de progresión hepática y estabilidad clínica.

EVOLUCIÓN CLÍNICA Y TRATAMIENTO

El paciente acude a consulta de oncología para la administración del 2º ciclo del esquema FOLFOX-6 presentando neutropenia grado 4 (RAN=10 neutrófilos/mm³). Refiere diarrea y mucositis sin fiebre.

Esquema FOLFOX-6 (André T al. Oxaliplatin, Fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004; 350: 2343-51) cada 14 días

Oxaliplatino 85 mg/m² iv. en 2 h: día 1

Folinato cálcico 400 mg/m² iv. en 2 h (al mismo tiempo que el oxaliplatino): día 1

Fluorouracilo (5FU) 400 mg/m² en bolus día 1 seguido de 2.400 mg/m² en infusión iv. 46 h.

Tabla 9: Esquema FOLFOX-6

Se decide retrasar el segundo ciclo de QT e ingresarlo en Hospital de Día Oncológico (HDO) para tratamiento ambulatorio de la neutropenia afebril (NAF).

En la exploración física el paciente se encuentra consciente y orientado. La auscultación cardiopulmonar es normal, port-a-cath sin datos de infección, cavidad oral sin muguet con lesión ulcerada en labio, hepatomegalia dolorosa a la palpación, sin signos de irritación peritoneal y sin edemas.

El tratamiento seleccionado incluye levofloxacino y metronidazol, para cubrir un posible foco abdominal dados sus antecedentes y tratamiento con G-CSF (filgrastim). Durante su estancia en el HDO presenta escalofríos y un pico febril de 38.5°C, lo que modifica el diagnóstico inicial de "NAF".

Con el diagnóstico de NF de alto riesgo (índice MASCC=15 puntos), se decide su ingreso en la planta de oncología con aislamiento inverso.

Se toman dos muestras para hemocultivo y urocultivo. Se solicita placa de tórax y abdomen que no presenta alteraciones de interés y se repite el hemograma (tenía uno previo, extraído en HDO).

En planta se transfunden dos concentrados de hematíes, y se inicia tratamiento antibiótico empírico con meropenem. Esa noche presenta 37.9°C por lo que se administra paracetamol IV.

El segundo día de ingreso se observa ascenso de neutrófilos, plaquetas, leucocitos y hemoglobina (tabla 2).

El tercer día, con una cifra de neutrófilos $> 2.000/\text{mm}^3$, se retira el aislamiento inverso.

Ante la mejoría clínica y al no haber presentado nuevo pico febril desde el ingreso, se decide el alta tras 4 días de ingreso con su medicación habitual junto con levofloxacino 500 mg/24h durante 5 días.

PRUEBA	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4
Leucocitos (x 1000/ μL) (4,8-10,8)	1.2*	1.96*	5.79	20.90*
Hemátios (x 10 ⁹ / μL) (4,7-6,1)	3.42*	3.41*	3.25*	3.58*
Hemoglobina g/dL (14-16,5)	8.6*	8.9*	8.3*	9.4*
Plaquetas (x 1000/ μL) (130-400)	88.7*	96.6*	115.8*	152
Neutrófilos (x 1000/ mm^3) (1,9-8)	0.01*	0.13*	2.92	16.20
K+ mmol/L (3,5-5,1)	3.2*	3.2*	3.5	3.4*
Sodio mmol/L (135-145)	134*	136	137	142
PCR mg/L (0-8,0)	144.2*	216.2*	203.2*	117.6*
T°	38,5*→37,9*	Afebril	Afebril	Afebril

* Valores fuera del rango normal

Tabla 10 Evolución analítica.

FÁRMACO	DOSIS	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4
Captopril vo	25 mg/24h si precisa	X	X	X	X
Enoxaparina jer sc	40 mg/24h	X	X	X	X
Filgastrim sc	30 MUI/24h	X	X	X	-
Indometacina vo	25 mg/24h	X	X	X	X
Levofloxacin iv	500mg/24h	X	-	-	-
Metronidazol iv	500mg/24	X	-	-	-
Omeprazol vo	20 mg/24h	-	-	-	X
Omeprazol iv	40 mg/24h	X	X	X	-
Paracetamol iv	1g/8h si precisa	X	X	X	X
Potasio oral	1 comp/24h	-	-	X	X
Nistatina susp oral	1 aplic/6h	-	X	X	X
Meropenem iv	1g/8h	X	X	X	X

Tabla 11. Tratamiento terapéutico.

DISCUSION

En un PN, el desarrollo de una infección depende de las características de la neutropenia y de la presencia de otros factores asociados. En la consulta, el paciente presentaba un RAN < 100 neutrófilos/mm³, lo que aumenta el riesgo de infección. Otros FR que presenta el paciente son: mucositis y tener un catéter port-a-cath.

La diarrea y mucositis que refiere el paciente (toxicidad grado 2) y la neutropenia grado 4, contraindican la administración del segundo ciclo de QT, siendo necesario un RAN ≥ 1.500 /mm³ para recibir QT y grado 1 de las otras toxicidades. Además la intención del tratamiento es paliativa porque la enfermedad es metastásica, por lo que se evitará exponer al paciente a riesgos innecesarios, ya que con el tratamiento de QT se busca aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida, pero no se va a lograr la curación.

En un primer momento, se considera que es un paciente con NAF, pero teniendo en cuenta sus antecedentes de evolución tórpida postquirúrgica y complicaciones infecciosas, se decide abordar la NAF con tratamiento antibiótico profiláctico y tratamiento de soporte con G-CSF (filgastrim 5 mcg/kg) dada la neutropenia prolongada a día +15 de la administración del ciclo de FOLFOX.

La profilaxis antibiótica se realiza con quinolonas y metronidazol cubriendo así Gram - y anaerobios dado el antecedente postquirúrgico de foco abdominal.

Durante su estancia en HDO, ante la presencia de escalofríos y pico febril de 38,5°C, el manejo del paciente cambia al de un paciente con NF de alto riesgo candidato a tratamiento antibiótico empírico intravenoso.

Se realizó una exploración física atendiendo a los focos más habituales: port-a-cath sin signos de infección, boca (en la que se objetivaba mucositis), se solicitaron hemocultivos, urocultivos, hemograma, ionograma, perfil hepático y renal. También se realizó una placa de tórax sin hallazgos de infección.

El hemograma confirmó que el paciente presentaba neutropenia grado 4, anemia grado 3 y trombopenia grado 1 (Tabla1) por lo que se decidió transfusión de 2 concentrados de hematíes. No fue necesaria una transfusión de plaquetas ya que en tumores sólidos solo se recomienda cuando el recuento de plaquetas se sitúe por debajo de 20.000/ μ l y/o sangrado activo.

Se decidió su ingreso en planta, con aislamiento inverso por presentar una neutropenia severa al ser un paciente de alto riesgo, para iniciar tratamiento antibiótico empírico iv.

Teniendo en cuenta los datos de bacteriemia en nuestra área sanitaria de los últimos 2 años, en el que se observa un alto porcentaje (12.1%) de *E. coli* productoras de BLEEs: un 11% son resistentes a piperacilina-tazobactam pero sensibles a carbapenem. En nuestro paciente se decidió tratamiento monoterápico con meropenem, que además de ser una de las pautas de elección general en el tratamiento empírico, ya que cubre Gram -, *Pseudomonas* y anaerobios abdominales, se ajusta a la epidemiología local, uno de los aspectos fundamentales a la hora de elegir una terapia empírica.

Según las guías de la IDSA, en un paciente con mucositis o en el que hubiera una sospecha clínica de infección relacionada con catéter estaría justificada la adición de glucopéptidos al tratamiento. En este paciente se descartó la sospecha clínica de infección relacionada con catéter. En cuanto a la mucositis, se prefirió ver la evolución de la NF, en lugar de añadir desde el principio un glucopéptido.

El paciente continuó durante el ingreso en tratamiento con filgrastim, ya que debe mantenerse hasta alcanzar unos valores de neutrófilos $> 1.500-2.000/\text{mm}^3$. El 3º día, con un RAN= 2.920 neutrófilos/ mm^3 se suspendió, pero dado que la administración fue previa a los resultados del hemograma se alcanzó una cifra de 16.200 neutrófilos/ mm^3 en la siguiente analítica.

La buena evolución clínica y analítica, con desaparición del síndrome febril y la normalización de las cifras hematológicas permitieron la retirada del aislamiento inverso al tercer día y el alta hospitalaria al día siguiente con levofloxacino oral hasta completar los 8 días de tratamiento.

En el caso presentado hay que destacar que:

- No estaba indicado el uso de G-CSFs en profilaxis 1ª ya que según el estudio MOSAIC, el porcentaje estimado de NF del esquema FOLFOX es < 20% (1,8%).
- El paciente experimentó una toxicidad secundaria a la QT muy severa e inesperada. Esto hizo sospechar que quizás el paciente pudiera presentar alguna anomalía en el metabolismo de algún citostático.
- Existe un bajo porcentaje de pacientes (3-5%) que presentan un déficit parcial de la DPD, encargada de metabolizar el fluorouracilo o capecitabina. En general, la toxicidad relacionada con la administración de 5-FU incluye síntomas gastrointestinales, mielosupresión, eritrodisestesia palmo-plantar y excepcionalmente (< 1%) neurotoxicidad. En estos pacientes, la administración de 5-FU desencadena un cuadro similar al que tendría lugar en una situación de sobredosificación accidental, incluyendo mielosupresión, fiebre (asociada a una marcada neutropenia), mucositis y diarrea.

En este paciente se administró, a los 15 días del alta hospitalaria, el 2º ciclo de FOLFOX con una reducción de dosis del 25% junto con G-CSFs. Presentó de nuevo una neutropenia grado 4 con trombopenia sin sangrado por lo que se solicitó la determinación enzimática DPD. Los resultados mostraron un déficit parcial de la enzima.

El déficit total de DPD constituye una rara enfermedad autosómica recesiva que se manifiesta en la primera infancia. Sin embargo, la deficiencia parcial de DPD, no se manifiesta fenotípicamente hasta que se produce la exposición a 5-FU.

Actualmente el paciente está en tratamiento QT con el esquema TOMOX como alternativa a la recomendación de farmacogenética de reducir al 50% la dosis del esquema FOLFOX. Raltitrexed es un inhibidor de la timidilato-sintetasa con eficacia similar a fluorouracilo + folinato que no se metaboliza por la DPD.

Esquema TOMOX (Cascinu S. et al. Raltitrexed plus Oxaliplatin (TOMOX) as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. A phase II study of the Italian Group for the Study of Gastrointestinal Tract Carcinomas (GISCAD). *Annals of Oncology*. (2002) 13, 716-720) cada 21 días.

Raltitrexed 3 mg/m² iv en 15min: día 1

Oxaliplatin 100 mg/m² iv en 2h: día 1

Tabla 12. Esquema TOMOX.

11. BIBLIOGRAFÍA:

1. National Comprehensive Cancer Network. Prevention and treatment of cancer-related infection. NCCN version 2. 2011. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [serial on the Internet]. v.2. 2011. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/infections.pdf
2. Cortés-Funes H, Colomer R, Infección en el paciente con cáncer. Tratado de oncología (tomo II). Madrid: Permanyer, 2009. p. 887-905.
3. Theresa A. Mays, B.S. Pharm., Pharm.D. Symptom Management. American Society of Health-System Pharmacists. 2012. p. 725-1005.
4. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Disease Society of America. *Clinical Infectious Disease*. 2011 Feb; 52 (4): e56-e93.
5. Mesna J, Gatell J M, García-Sánchez JE, Letang E, Lopez-Suñé E, Marco F. Guía de terapéutica antimicrobiana. 21ª ed. Antares; 2012.
6. Villa LF, coordinator. Guía de terapia farmacológica. 16ª ed. Adis; 2011.
7. Bucaneve G, Castagnola E, Viscoli C, Leibovici L, Menichetti F. Quinolone prophylaxis for bacterial infections in afebrile high risk neutropenic patients. *European Journal of Cancer Supplements*. 2007 July; 5(2):5-12.
8. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adults patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011 Jan; 47(1):8-32.
9. National Comprehensive Cancer Network. Myeloid Growth Factors. NCCN v.1.2012. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [serial on the Internet]. 2012. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/fguidelines.asp#supportive
10. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cells growth factors: an evidence-based clinical practical guideline. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 1;24 (19):3187-205

Infección por virus de la Hepatitis C

Autores: M^a Carmen Rodríguez Samper, Beatriz Bonaga Serrano, Sergio Plata Paniagua.

Revisor: M^a Rosa Garrigues Sebastián.

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

1. INTRODUCCIÓN

La hepatitis C es una de las principales causas de enfermedad hepática a nivel mundial^{1,2}. El resultado de la misma puede variar desde mínimos cambios a una hepatitis crónica, fibrosis extensa y cirrosis con o sin carcinoma hepatocelular. El número de infectados asciende a más de 180 millones de personas¹, pero la mayoría no tienen conocimiento de su infección.

La hepatitis C supuso una gran epidemia en la segunda mitad del siglo XX debido al amplio uso de transfusiones de hemoderivados y el aumento del consumo de drogas por vía parenteral entre los años 60-90. Es por ello que actualmente se aprecia un incremento de pacientes con enfermedad hepática avanzada.

En las dos últimas décadas, el conocimiento del mecanismo de la enfermedad, el desarrollo de nuevos procedimientos diagnósticos y los avances en la terapéutica han hecho que existan grandes avances en la historia natural de la enfermedad.

1.1. Epidemiología

Se ha estimado que aproximadamente de 130 a 210 millones de personas están infectados crónicamente por el virus de la hepatitis C¹. La prevalencia de la misma varía enormemente de un área geográfica a otra. En Europa Occidental la prevalencia está en torno a un 0,4-3% mientras que en Europa Central y del Este no se conocen datos precisos. Egipto es el país del mundo con mayor prevalencia, con un 9% en las zonas urbanas y hasta un 50% en algunas zonas rurales³. Antes de los años 90, la principal forma de transmisión era mediante procedimientos inseguros de inyección y el uso de drogas por vía parenteral. El screening de todos los hemoderivados mediante enzimoimmunoanálisis y test de ácidos nucleicos ha conseguido erradicar la transmisión de la hepatitis C mediante transfusión. Actualmente, las nuevas infecciones son principalmente debidas al uso de drogas vía nasal, tatuajes, acupuntura, y en menor grado debido a procesos quirúrgicos poco seguros. El riesgo de transmisión perinatal y la transmisión heterosexual es bajo mientras que nuevos datos revelan que las

prácticas homosexuales promiscuas están relacionadas con infección por el virus C⁴ así como es significativamente mayor en personas con múltiples parejas sexuales.

Existen 6 genotipos del VHC, numerados del 1-6 y un gran número de subtipos⁵. Se han originado en distintas zonas de África y Asia y posteriormente se han diseminado por el resto del mundo. El genotipo 1⁶ es el más prevalente, con una alta prevalencia del subtipo 1b en Europa y el 1a en EEUU. El genotipo 3 es altamente prevalente en europeos usuarios de drogas por vía parenteral⁶. Este grupo está experimentando un incremento en la incidencia y prevalencia de infecciones relacionadas con el genotipo 4 del VHC.

1.2. Historia natural

La infección aguda es asintomática en el 50-90% de los casos. En Europa, la infección por el VHC es responsable del aproximadamente el 10% de los casos de hepatitis aguda.

La infección crónica está asociada con grados variables de inflamación hepática y fibrosis sin tener en cuenta el genotipo ni la carga viral. Excepcionalmente ésta se resuelve espontáneamente. La progresión de la enfermedad hepática tiene lugar a lo largo de décadas y se acelera en presencia de factores tales como el consumo de alcohol, diabetes mellitus, edad tardía de adquisición, coinfección con VIH o coinfección con otros virus hepatotropos. Dependiendo de la presencia de estos factores, entre el 10-40% de los pacientes con infección por VHC desarrollarán cirrosis⁷. La muerte relacionada con complicaciones por la cirrosis puede ocurrir con una incidencia de aproximadamente un 4% cada año. Los pacientes diagnosticados de hepatocarcinoma tienen una probabilidad de muerte de un 33% durante el primer año^{8,9}.

La infección por el VHC se ha convertido en la primera causa de cáncer hepático en Europa. Pueden producirse manifestaciones extrahepáticas incluyendo crioglobulinemia, liquen plano, porfiria cutánea tardía, sialoadenitis linfocítica y glomerulonefritis membranosa. Además se ha visto una asociación entre linfoma No-Hodkin e infección por hepatitis C¹⁰.

1.3. Screening

El screening está recomendado en diferentes grupos de personas¹¹:

- Usuarios de drogas en el pasado incluso aquéllas que sólo se han inyectado una vez y no se consideraban usuarios de las mismas.
- Personas con condiciones asociadas a alta prevalencia de contraer el VHC:

- Infectados por el VIH
- Hemofílicos que recibieron concentrados de factores de coagulación antes de 1987
- Personas que alguna vez hayan sufrido hemodiálisis
- Personas con niveles anormales de aminotransferasas
- Receptores de transfusiones o trasplantes de órgano sólido antes de 1992
- Niños nacidos de madres infectadas por el VHC
- Personal sanitario que ha tenido pinchazos o cortes por material expuesto a sangre contaminada por el VHC.
- Compañeros sexuales actuales de personas infectadas por el VHC.

1.4. Diagnóstico

El diagnóstico de la infección crónica por el VHC está basado en la presencia tanto de anticuerpos anti-VHC detectados por enzimoinmunoanálisis como de ARN del virus detectado por técnicas moleculares¹². Los análisis más recientes están basados en el uso de la reacción de la cadena de la polimerasa a tiempo real (PCR).

El genotipo y sub-genotipo viral pueden ser determinados por varios métodos:

- Análisis directo de la secuencia
- Hibridación reversa
- PCR a tiempo real específica de genotipo

Los ensayos comercializados son capaces de detectar 6 genotipos virales.

La diferenciación entre hepatitis C aguda y crónica vendrá determinada por la clínica de ambos.

Interpretación de los test VHC ¹³		
Anti-VHC	ARN VHC	Interpretación
+	+	Aguda o crónica dependiendo de la clínica
+	-	Hepatitis C resuelta; Hepatitis C aguda en período de baja viremia
-	+	Infección aguda temprana; Hepatitis C crónica en estado de inmunosupresión; Falso positivo el test de ARN
-	-	No infectado

Evaluación de la severidad de la enfermedad hepática

La evaluación de la fibrosis hepática es importante a la hora de tomar decisiones en cuanto al tratamiento y pronóstico de la enfermedad.

La biopsia hepática sigue siendo el método de referencia para evaluar el grado de inflamación y el estadio de la fibrosis¹⁴. Proporciona información sobre el daño hepático, revela la presencia de fibrosis, cirrosis y hepatocarcinoma e identifica las características útiles en la decisión de embarcarse en la terapia¹⁵. Aunque actualmente existen métodos no invasivos que se utilizan ampliamente para evaluar a los pacientes con Hepatitis C crónica (HCC). Entre ellas están los marcadores serológicos y la elastografía transitoria (Fibroscan®)¹⁶. Cuando se usan solos o juntos, han demostrado ser comparables a biopsia hepática. Ambos son capaces de identificar con precisión la fibrosis media y cirrosis, mientras que son menos capaces de discriminar entre fibrosis moderada y severa.

2. TRATAMIENTO

2.1. Objetivo

El objetivo final del tratamiento del VHC es la curación de la infección, cuyo resultado es la eliminación del virus circulante después de la finalización del tratamiento con el objetivo de prevenir las complicaciones asociadas a la infección (Hepatocarcinoma, fibrosis, cirrosis y muerte). La respuesta virológica sostenida (RVS) se define como un nivel de RNA indetectable 24 semanas después de la retirada de los fármacos. La RVS está asociada a resolución de la enfermedad en pacientes sin cirrosis. Los pacientes con cirrosis siguen en riesgo de complicaciones tales como hepatocarcinoma que puede ocurrir incluso cuando la infección ha sido erradicada. Es por ello que, la meta del tratamiento pasa por mantener una RVS ya que, si se consigue, se alcanza hasta un 99% de curación.

El objetivo secundario del tratamiento es evaluar la respuesta viral rápida a la semana 4, la respuesta viral temprana en la semana 12 y la respuesta viral tardía en la semana 24.

2.2. Recomendaciones¹⁷

El tratamiento clásico que se ha venido utilizando hasta ahora, consistía en bioterapia con dos fármacos: Interferón pegilado (peg-IFN) y ribavirina. Con esta combinación se alcanzaban tasas de resolución de la enfermedad en un 50% en pacientes con genotipo 1 (75% de los infectados).

La comercialización de nuevos fármacos que actúan sobre el ciclo de reproducción del virus C, pertenecientes al grupo de los inhibidores de la proteasa del VHC (telaprevir y boceprevir) ha supuesto un enorme cambio en cuanto al incremento de las tasas de curación tanto para pacientes naïve (66-79% de RVS) como pacientes que fracasaron previamente con la biterapia¹⁸. Las guías clínicas¹⁹ recomiendan actualmente la triple terapia con un inhibidor de la proteasa en combinación con peginterferón y ribavirina como tratamiento de elección en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C genotipo 1, con evidencia de nivel 1 y grado de recomendación A. No está recomendado actualmente el uso de triple terapia en genotipos diferentes al 1 estando recomendado el uso de la biterapia con Peginterferón + ribavirina durante 24 semanas en pacientes con Genotipos 2 y 3.

Debido al alto coste del tratamiento con triple terapia, el Ministerio de Sanidad, ha elaborado unas recomendaciones para la prescripción de estos fármacos en función del grado de fibrosis hepática, de si el paciente está o no coinfectado con el VIH y del genotipo de la IL28B.

2.2.1. Evaluación clínica de los pacientes

- Determinación del Genotipo del virus
- Estimación del grado de fibrosis hepática: Biopsia o Fibroscan®
- Determinación del polimorfismo de la IL28B
- Clasificación de los pacientes en una de las siguientes categorías:
 - Naïve
 - Recidivados después de un tratamiento con IFN + RBV
 - No respondedores con respuesta parcial a INT + RBV
 - No respondedores por tratamiento inadecuado o pacientes de quienes se ignora cómo se comportó el enfermo durante el tratamiento.
 - No respondedores absolutos (Respondedores nulos)

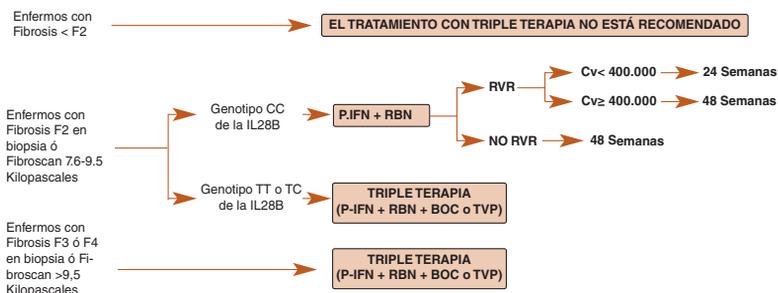
2.2.2 Dosis estándar

- **Peginterferón:**
 - * **Alfa 2a.** 180 mcg/ 7 días **s.c.** durante 48 semanas
 - * **Alfa 2b.** 1,5 mcg/kg/7días **s.c.** durante 48 semanas
- **Ribavirina:** 1000-1200 mg/día **v.o.** repartidos en dos dosis durante 48 semanas (genotipos 1, 4,5 y 6) y 24 semanas en genotipos 2 y 3

- **Telaprevir (TPV): 1.125 mg/12 horas v.o.** Telaprevir debe administrarse con **alimentos** en combinación con P-IFN alfa (2a o 2b) y RBV durante 12 semanas, seguidas de 36 semanas de tratamiento con P-IFN alfa (2a o 2b) y RBV hasta completar las 48 semanas totales de tratamiento. Pacientes naïve y recidivantes sin cirrosis y con ARN-VHC indetectable en las semanas 4 y 12 de tratamiento, P-IFN alfa (2a o 2b) y RBV pueden ser suspendidos en la semana 24 de tratamiento.
- **Boceprevir:** 800 mg/8 horas. Boceprevir debe administrarse en combinación con P-IFN alfa (2a o 2b) y RBV, iniciándose después de un periodo de 4 semanas de «lead-in» sólo con P-IFN alfa (2a ó 2b) y RBV. La triple terapia (boceprevir, P-IFN alfa (2a ó 2b) y RBV) debe mantenerse durante 32 semanas más, seguidos de 12 semanas de P-IFN alfa (2a ó 2b) y RBV hasta completar las 48 semanas totales de tratamiento.

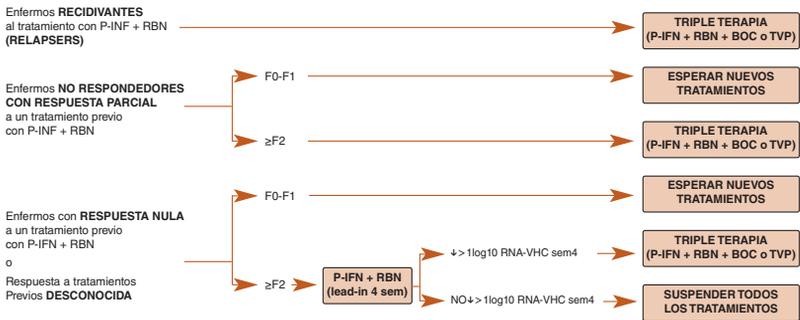
2.3. ALGORITMOS DE TRATAMIENTO PARA GENOTIPO 1

2.3.1. Pacientes Naïve



RVR (Respuesta viral rápida): ARN virus C **indetectable** en la semana 4 de la terapia.

2.3.2. Pacientes Pretratados



Todos los pacientes cirróticos y aquellos con ausencia total de respuesta deberán tratarse durante 48 semanas.

2.4. Precauciones especiales de uso

Los inhibidores de la proteasa (Boceprevir y Telaprevir) tienen un gran número de interacciones farmacológicas. Para chequear las interacciones existen bases de datos online que nos permitirán, introduciendo todos los fármacos que el paciente lleva prescritos, saber si existen o no interacciones con el tratamiento anti-VHC.

3. CASOS CLÍNICOS

3.a. Caso 1: Hepatitis crónica por VHC genotipo 1 en paciente monoinfectado

Mujer de 56 años, con un peso de 54kg, diagnosticada de Hepatitis C en 1998, de genotipo 1 con Interleukina B 28 C/C.

Antecedentes personales

No alergias medicamentosas conocidas.

Brucelosis hace 40 años.

Cuadro de tiroiditis subaguda en septiembre del 2008 en seguimiento por endocrino.

Hepatitis crónica por VHC, con IL 28 y genotipo 1b con respuesta completa al tratamiento con interferón pegilado junto ribavirina en el año 2000 y posterior recidiva en el año 2005.

Abordaje terapéutico

Paciente infectada de VHC tipo 1B, en recaída desde 2005 tras completar tratamiento con interferon pegilado y ribavirina. En el momento del inicio del tratamiento (16/02/2012), la paciente presenta una carga viral de 7.370.000 copias (log 6,86) y con un grado de fibrosis equivalente a 4,1 kpa, medido a través de fibroscan.

Tratamiento y evolución clínica

La paciente inicia un tratamiento de triple terapia con 1.125 mg/12h de Telaprevir, 400 mg/12h de Ribavirina y Interferón pegilado 180 mcg subcutáneo de forma semanal.

Desde el inicio de la triple terapia, la paciente comenta que presenta mareos, sangrado de encías, ligera astenia, anorexia y hematomas en la zona de inyección. En la primera semana se observa una disminución de 3 logaritmos de carga viral (17,300; log 3,24).

A las **4 semanas** (15/03/2012), refiere astenia intensa, sensación de mareo, cierta depresión, presenta prurito generalizado, anorexia y anemia (Hb= 9,4 g/dl). Desde la consulta de Enfermedades Infecciosas, se pauta Eritropoyetina (Eprex®) 40.000 UI/10 días.

A la **semana 10** (26/04/2012) refiere mala tolerancia al tratamiento con fiebre diaria, artromialgias, astenia intensa, cefalea, anorexia, irritabilidad, depresión y edemas en cara y piernas.

En las pruebas complementarias se demuestra una toxicidad hematológica, con anemia Hb= 7,9 g/dl, trombopenia (48.000/mcl) y leucopenia (1.700/mcl), así como una toxicidad renal, con insuficiencia renal (Cr sérica=1,16 mg/dl) e hiperuricemia (11,8 mg/dl).

En este caso, se reduce dosis de Interferón pegilado a 135 mcg y Ribavirina, 400 mg en desayuno y 200 mg en la cena. Además se decide suspender Telaprevir después de 10 semanas de tratamiento y se añade Darbepoetina alfa (Aranesp®) 300 mcg/5 días. A pesar de la toxicidad presente, los niveles séricos del virus son indetectables.

Tras algo más de un mes sin Telaprevir, a la **semana 12** (13/05/2012) refiere encontrarse mejor, aunque con cefalea ocasional, ligera astenia, anorexia y caída de cabello. Sigue presentando anemia (Hb= 10,8 g/dl), trombopenia (67.000 pla-

quetas/mcl) y leucopenia (930/mcl) y neutropenia (800/mcl). En este momento, se decide suspender la Ribavirina, manteniendo la dosis de Interferón pegilado en 135 mg, eritropoyetina 40.000 UI semanal y se añade Filgrastim (Neupogen®) 30 MUI cada 10 días.

A los dos meses (10/07/2012) de tratamiento con Interferón pegilado sin Ribavirina, los niveles de Hb aumentan a 12,1 g/dl, pero los niveles de plaquetas y leucocitos se mantienen en descenso. Por esto, se decide la reintroducción de Ribavirina 200 mg (3-0-2) y mantener el resto de tratamiento concomitante.

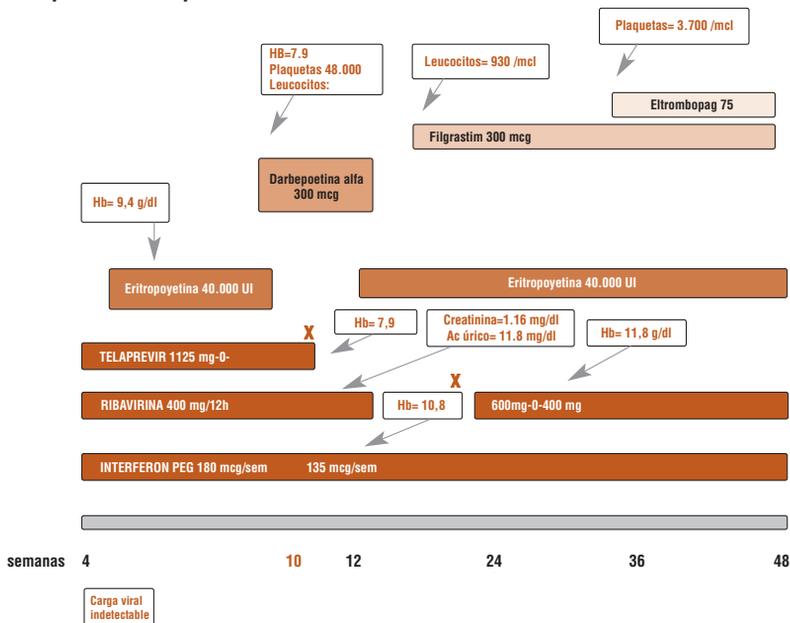
Tras controles analíticos, el 11/09/2012, la paciente comenta una aceptable tolerancia con menos astenia y depresión, a pesar de presentar una leucopenia con neutropenia severa (leucocitos: 1.200/mcl y neutrófilos 540/mcl). Se decide aumentar la pauta de Filgrastim 30 MUI de forma semanal.

En controles posteriores, los niveles de neutrófilos van aumentando, aunque se presenta una trombopenia severa (3.700 plaquetas/mcl) y se decide solicitar el tratamiento con Eltrombopag (Revolade®) como "off label" a dosis de 50mg/día, llegando a precisar 75 mg/ día. A la **semana 36** de tratamiento y tras iniciar Eltrombopag, existe una mejoría en los niveles de plaquetas (74.000/mcl). A pesar de ello, un mes más tarde se vuelve a producir un descenso de plaquetas (3.800/mcl) y neutrófilos (430/ mcl), precisando aumento de eltrombopag de nuevo a 75 mg/día y filgrastim 30 MUI cada 3 días.

A la **semana 48** de tratamiento (17/01/2013), la paciente refiere encontrarse mucho mejor con ligera astenia y una buena evolución de los niveles hematológicos (leucocitos $13,64 \times 10^3$ mcl, neutrófilos $12,3 \times 10^3$ mcl, Hb=11,2 g/dl y 71.000 plaquetas/mcl)

Por lo tanto, tras 48 semanas de tratamiento, una respuesta aceptable en ese momento y una carga viral negativa mantenida desde la semana 4, se finaliza el tratamiento farmacológico.

Esquema 1: Esquemas de tratamiento:



	SEMANA 4	SEMANA 10	SEMANA 12	SEMANA 24	SEMANA 36	SEMANA 48
Anemia	X	X	X		X	
Neutropenia		X	X	X	X	
Leucopenia		X	X	X	X	
Trombopenia		X	X	X	X	
Fatiga						
Astenia/ Anorexia	X	XX	X	X		
Fiebre		X				
Mareo/ Hipotensión	X					
Irritabilidad/ Depresión	X	X	X			
Naúseas						
Prurito	X					
Exantema						
Artromialgias		X				
Dolor cabeza		X	Ocasional			
Edemas		X				
Caída pelo			X			

Tabla 1: Reacciones adversas asociadas al tratamiento

Discusión

La introducción de una triple terapia incluye, además de Interferón pegilado (IFN-P) y Ribavirina (RIB), un antiviral frente a la proteasa NS3/4 del VHC, como el Telaprevir o el Boceprevir. En estos casos, se estima obtener una tasa de curación del 75% de los enfermos que no habían recibido nunca ningún tratamiento y del 50% en los que había fracasado el tratamiento previo²⁰

La triple terapia tiene una eficacia superior a la del tratamiento clásico (IFN-P + RIB), pero ocasiona más efectos secundarios y, además, implica la necesidad de una evaluación más exhaustiva.

– Justificación del tratamiento con triple terapia:

Según el algoritmo anteriormente descrito sobre paciente pretratados, (basado en las recomendaciones del Ministerio de Sanidad en 2012) en el caso de pacientes recidivantes a una doble terapia, independientemente del genotipo de la ILB28 y del grado de fibrosis, se debe iniciar tratamiento triple durante 24 ó 48 semanas según controles de carga viral y situación clínica del paciente¹⁷.

– Evolución de la carga viral a lo largo del tratamiento:

Se deben medir los niveles de ARN-VHC en las semanas 4 y 12 para determinar la duración del tratamiento. Según ficha técnica de Telaprevir, los pacientes con ácido ribonucleico del virus de la hepatitis C (ARN-VHC) indetectable en las semanas 4 y 12 deben recibir otras 12 semanas adicionales de tratamiento sólo con Peginterferón alfa y Ribavirina hasta una duración total del tratamiento de 24 semanas²¹. En nuestro caso, debido a la elevada toxicidad hematológica y renal de la paciente, el Telaprevir fue retirado en la semana 10, manteniéndose la carga viral indetectable, pero en este caso se valoró mantener el tratamiento hasta la semana 48 con IFN-P+ RIB.

– Manejo de los efectos adversos asociados al tratamiento:

Se debe seguir un riguroso control analítico, principalmente por la elevada toxicidad hematológica en estos tratamientos. En este caso, se precisó de diferentes tratamientos concomitantes para la recuperación de la toxicidad hematológica (Filgrastim, Eritropoyetina alfa, Darbeopetina alfa y Eltrombopag) hasta la finalización del tratamiento.

La paciente presentó valores de Hb<10 g/dl desde la semana 4 del tratamiento. Los cambios en la dosis de Ribavirina deben realizarse basándose en las recomendaciones de la ficha técnica del producto. En pacientes con ausencia de cardiopatía debería reducirse a 600 mg/día cuando la hemoglobina está entre 8.5 y 10 g/dl y suspender su administración si ésta desciende de 8.5 g/dl. En cualquier caso, si la anemia revierte se desaconseja volver a la dosis inicial²².

En este caso, en la semana 10 de tratamiento se redujo la dosis de Ribavirina a 600 mg/día, con una Hb=7,9 g/dl. En la semana 12 se decidió interrumpir temporalmente el tratamiento de Ribavirina y añadir Eritropoyetina alfa cada 10 días. Tras la recuperación de los niveles normales, se volvió a añadir la Ribavirina al tratamiento a dosis de 600 mg/día (400 mg-0- 200mg) hasta completar las 48 semanas.

Debe tenerse en cuenta que si para el tratamiento de la anemia se decide la suspensión permanente de Ribavirina, los inhibidores de la proteasa deben suspenderse de la misma forma¹⁷.

En los casos de existir reacciones adversas a la administración de Interferón pegilado, sería necesario reducir a 135 mcg a la semana cuando el número de plaquetas se encuentre entre 25.000/mcl- 50.000/mcl, 500-750 neutrófilos/mcl, o insuficiencia renal (CICr= 20-40 ml/min)²³.

En la semana 10 del tratamiento de nuestra paciente, tras presentar un valor de 48.000 plaquetas/mcl y una creatinina de 1.18 mg/dl, se redujo la dosis de IFN- α a 135 mcg durante el resto de tratamiento.

En conclusión, los pacientes deben adecuarse a los criterios y recomendaciones acordadas y publicadas por Ministerio de Sanidad en 2012. Para ello, es necesario llevar a cabo una valoración clínica del paciente junto determinaciones séricas del virus (ARN-VHC), hematológicas, hepáticas, renales, así como registro de reacciones adversas, tratamientos concomitantes, grado de adherencia y respuesta al tratamiento.¹⁷

3.2. CASO 2: Paciente coinfectado VIH-VHC

La hepatopatía crónica por virus de la hepatitis es la comorbilidad más relevante de las que presentan los sujetos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en España, por su frecuencia, por la rápida progresión a enfermedad hepática terminal que experimenta y por aumentar la hepatotoxicidad del tratamiento antirretroviral (TAR).

En pacientes coinfectados por VIH-1 y virus hepatotropos la buena situación inmunológica, el control de la replicación viral del VIH-1 y el recibir TAR se asocian con un mejor pronóstico global, menor velocidad de progresión de la enfermedad hepática y menor riesgo de complicaciones y muerte por causa hepática²⁴

Varón de 44 años diagnosticado de infección por VIH en 1988 estadio B3-B2.

Antecedentes

- Ex adicto a drogas por vía parenteral (ADVP)

- Candidiasis oro-faríngea de repetición
- Herpes circinado en febrero del 2000
- Desde Enero de 2003 en TAR con Trizivir® (Abacavir (ABC), Zidovudina (AZT), Lamivudina (3TC)) 1 comprimido/12 horas.
- Hepatitis crónica por virus de la hepatitis (VHC) genotipo 1a con biopsia hepática realizada el 05/06 en la que se vió ausencia de fibrosis.

Abordaje terapéutico

- Infección por VIH: Trizivir 1 comprimido/12h
- Infección por VHC: Genotipo 1A. Homocigoto IL28BB. Fibroscan 16,9 KPa (2013) Inició tratamiento frente a VHC con triple terapia (Peginterferón alfa 2a, ribavirina (RBV) y un inhibidor de la proteasa del VHC, en este caso telaprevir).

Tratamiento y evolución clínica

- Infección por VIH: Necesidad de modificación de TAR. Cambio de Trizivir® a Kivexa® (ABC/3TC) 600/300 mg, 1 comprimido/día, e Intelence® (etravirina) 200 mg 1 comprimido/12h. **Justificación: No se puede descartar un efecto de telaprevir sobre las UDP-glucuroniltransferasas y esto puede afectar las concentraciones plasmáticas de abacavir o zidovudina.**
- Tratamiento VHC Telaprevir 375 mg 3 comprimidos/12h, RBV 200 mg 3-0-2, Pegasys® (Peginterferón alfa 2a)180 microgramos /semana.

Discusión

- Justificación del tratamiento con triple terapia

El tratamiento recomendado de la hepatitis crónica por VHC de genotipos 2, 3 y 4 en pacientes coinfectados por el VIH -1 sigue siendo aún la combinación de interferón pegilado y RBV. En cambio, para la hepatitis crónica por VHC de genotipo 1, el nuevo estándar de tratamiento es la triple terapia basada en boceprevir o telaprevir. Actualmente existe en España la posibilidad de tratar con terapia triple a enfermos infectados por el VHC con genotipo 1 que tienen fibrosis avanzada²⁴. En este caso se decidió iniciar tratamiento con triple terapia ya que el paciente cumplía los criterios que se indican en el documento elaborado por el Ministerio en 2012 para pacientes coinfectados²⁵:

1) Criterios dependientes del VHC

- Infección por VHC genotipo 1, independientemente de que el paciente haya recibido o no tratamiento previo para el VHC ⇒ El paciente tiene diagnóstico de infección por VHC genotipo 1A
- Fibrosis F3 y F4 confirmada por biopsia hepática o rigidez hepática medida por Fibroscan 9.5 Kilopascuales (KPa) ⇒ El dato de fibroscan de 2013 es de 16,9 KPa.
- Hepatopatía compensada (Child-Pugh grado A) ⇒ Cumple criterio
- Concentración de hemoglobina >11 g/dL en mujeres y >12 g/dL en hombres. En este caso, Hb 16 g/dL.

2) Criterios dependientes del VIH

Pacientes con TAR:

Linfocitos CD4+ totales en sangre periférica >100 /ml o porcentaje de linfocitos CD4+ >12%. Cumple criterio %CD4 28,4%

Carga viral plasmática de VIH <1000 copias/ml. ⇒ CV del VIH indetectable a fecha actual (30/1/13)

TAR:

Antirretrovirales permitidos con telaprevir (fármaco que se eligió en este caso)

- Análogos nucleós(t)idos: ABC; Emtricitabina; 3TC; Tenofovir
- Análogos no nucleósidos Efavirenz (incrementando la dosis de telaprevir a 1.125 mg/8h)

Etravirina (200 mg cada 12 horas) junto con telaprevir a la dosis habitual (750 mg/8h)

- Inhibidores de la proteasa Atazanavir/ritonavir
- Inhibidores de la integrasa Raltegravir
- Inhibidores de la entrada (Maraviroc) No están permitidos por el momento
- Inhibidores de la fusión (Enfuvirtide) No están permitidos por el momento

En este paciente, como ya se ha comentado, hubo que modificar el TAR, por inicio de tratamiento con telaprevir y tratamiento con AZT.

Evolución de la carga viral a lo largo del tratamiento

Según las recomendaciones elaboradas por el Ministerio²⁵, en caso de prescripción de telaprevir, los criterios de suspensión del tratamiento en pacientes coinfectados por VIH y VHC son

(1) Determinar ARN-VHC en la semana 4 de tratamiento, y si es superior a 1.000 UI/ml todos los tratamientos (telaprevir, P-IFN y RBV) deben ser suspendidos.

(2) Determinar ARN-VHC en la semana 12 de tratamiento, y si es superior a 1000 UI/ml todos los tratamientos (P-IFN y RBV) deben ser suspendidos.

(3) Determinar el ARN-VHC en la semana 24 y 36 de tratamiento, y si el ARN-VHC es detectable todos los tratamientos (P-IFN y RBV) deben ser suspendidos.

(4) Si por cualquier razón se tuviera que suspender el P-IFN y la RBV, también se tiene que suspender telaprevir.

Hasta el momento, ya que se inició tratamiento frente a VHC basado en triple terapia, el 30 de Enero de 2013, sólo se pudo valorar la efectividad con la carga viral a la 4 semana de tratamiento. A las 4 semanas de tratamiento (20/02/13) no se detecta ARN de VHC por lo que se continuó con el tratamiento

Manejo de efectos adversos asociados al tratamiento

La toxicidad farmacológica asociada al tratamiento con interferón pegilado y RBV es motivo, en algunas ocasiones, de la retirada del tratamiento, de una menor adherencia a éste y de reducciones de dosis de estos fármacos, lo cual puede provocar disminución de la eficacia de la terapia frente al VHC.

Ribavirina

La dosis de RBV prescrita se ajusta en función del peso. Al inicio del tratamiento el peso del paciente fue 68 kg por lo que la dosis de RBV era 2-0-3 capsulas/día. A los dos meses, se observa una disminución de peso que obliga a disminuir la dosis de RBV a 2-0-2 capsulas/día (Peso 62,4 kg).

Una de las reacciones frecuentes que puede provocar este fármaco es la anemia y neutropenia. El 13/2/13 el paciente presentó Hb < 10 g/dL, por lo que se pautó Eporex® 40.000/15 días, que se suspendió el 3 de abril por mejoría de Hb (Hb 13,4 g/dL). Para tratar la neutropenia, se inició tratamiento con Neupogen® 30 UI/semana 27/2/13.

Telaprevir

El principal síntoma que refiere el paciente a lo largo del tratamiento son hemorroides, por lo que se le comentan las medidas a adoptar: cremas sin corticoide y medidas higiénicas. Otros síntomas a destacar son insomnio (que comienza a los 15 días de iniciar el tratamiento), rash, artromialgias e irritabilidad.

Peginterferón alfa 2^a (Pegasys®)

Una de las reacciones frecuentes que puede provocar este fármaco es la plaquetopenia.

Al inicio del tratamiento, la dosis inicial de peginterferón alfa 2a es 180 microgramos/semana. A los 2 meses debido a la plaquetopenia presentada ((27/3/13) à plaquetas 38 x10³/mcl) se disminuye la dosi a 135 microgramos/semana.

PARÁMETRO/DIA	29/1/13	6/2/13	13/2/13	20/2/13	27/2/13	13/3/13	27/3/13	3/4/13
Hb (g/dl)	16	13,4	9,1	9,7	10,8	13	13,3	13,4
Plaquetas x10 ³ /mcl	121	67	103	97	76	53	38	28
Neutrófilos x10 ³ /mcl	2,23	1,2	1,17	1,1	0,85	1,26	1,12	1,45
GOT U/L	34	62		28	25		21	
GPT U/L	42	43		27	24		22	
Gamma GT U/L		34		45	26		25	
ARN VH Cuantitativo	592000	140		No detectado	Detectado < 15 UI/M		No detectado	
CD4	28,4%							
log CV	5,7723	2,1461		-	-		-	
Pauta RBV	2-0-3	2-0-3	2-0-3	2-0-3	2-0-3	2-0-3	2-0-3	2-0-2
Peso (kg)	68			65,3				58,4
<EPREX (UI)			40000/15 DIAS	40000/15 DIAS	40000/15 DIAS	40000/15 DIAS	40000/15 DIAS	X
Neupogen 30 MU					30 UI/semana	30 UI/semana	30 UI/semana	30 UI/semana
Pegasys® Microgramos/semana	180	180	180	180	180	180	135	135

Tabla 1 Parámetros bioquímicos a lo largo del tratamiento y tratamiento asociado

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Lavanchy, D. The global burden of hepatitis C. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2009; 29 (Suppl 1), 74-81.
2. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. Journal of hepatology. 2011; 55, 245-264.
3. Kamal, S. M. & Nasser, I. A. Hepatitis C genotype 4: What we know and what we don't yet know. Hepatology. 2008; 47: 1371-1383.

4. Van de Laar, T. J., Matthews, G. V., Prins, M. & Danta, M. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *Aids*. 2010; 24: 1799-1812.
5. Simmonds, P. et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2005; 42: 962-973.
6. Esteban, J. I., Sauleda, S. & Quer, J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *Journal of hepatology*. 2008; 48:148-162.
7. Afdhal, N. H. The natural history of hepatitis C. *Seminars in liver disease*. 2004. 24 (Suppl 2): 3-8.
8. Bartosch, B., Thimme, R., Blum, H. E. & Zoulim, F. Hepatitis C virus-induced hepatocarcinogenesis. *Journal of hepatology*. 2009; 51: 810-820.
9. Yang, J. D. & Roberts, L. R. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2010; 7: 448-458.
10. Zignego, A. L. & Craxi, A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clinics in liver disease*. 2008; 12: 611-636.
11. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control*. 1998; 47, 1-39.
12. Chevaliez, S. & Pawlotsky, J. M. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*. 2008; 22: 1031-1048.
13. Ghany, M. G., Strader, D. B., Thomas, D. L., Seeff, L. B. & American Association for the Study of Liver, D. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009; 49: 1335-1374.
14. Ishak, K. et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of hepatology*. 1995; 22: 696-699.
15. Kleiner, D. E. The liver biopsy in chronic hepatitis C: a view from the other side of the microscope. *Seminars in liver disease*. 2005; 25: 52-64.
16. Castera, L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *Journal of viral hepatitis*. 2009; 16: 300-314.
17. Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis Crónica C en pacientes mono infectados [internet] España: Departamento de medicamentos de Uso Humano. Ministerio de Sanidad; 2012. [Actualizado 28 Feb 2012, citado 3 feb 2013]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-VHC-mono infectados_28-02-12.pdf
18. Morillo Verdugo, R. Un nuevo escenario terapéutico en el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C. *Farmacia Hospitalaria*. 2012; 36: 466-468.
19. Ghany, M. G., Nelson, D. R., Strader, D. B., Thomas, D. L. & Seeff, L. B. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011; 54: 1433-1444.

20. Bruguera M, Esteban R, Forns X, Planas R, Quer JC, Sola R, Vergara M. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia: tratamiento triple de la hepatitis crónica C genotipo 1. Gastroenterología y Hepatología. 2012 ; 35(9): 667-674.
21. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Ficha técnica Incivo® [internet]. Bélgica: Janssen Cilag International; 2011 [Actualizado 19 sept 2011, citado 20 feb 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf
22. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Ficha técnica Ribavirina Teva® [internet]. Holanda: Teva Pharma B.V; 2009 [Actualizado 30 oct 2011, citado 3 mar 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/001064/WC500056845.pdf
23. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Ficha técnica Pegasys® [internet]. Reino Unido. Roche; 2009 [actualizado 20 feb 2013, citado 3 mar 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000419/WC500051737.pdf
24. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el VIH [actualizado Ene 2013. citado 21 de Febrero de 2013]. Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyrc2013.Documentoconsenso-TAR-adulto-verordenador.pdf>
25. Recomendaciones de uso de medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C en pacientes infectados por el VIH, en trasplantados de hígado y en población pediátrica [acceso 21 de Febrero de 2013] . Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/criterios-VHC-off-label.pdf>

VIH y mujer fértil

Autores: Alejandro Marcos De La Torre, Guadalupe Sevilla Santos, Estrella Díaz Gómez.

Revisora: Alicia Lázaro López.

Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara.

1. INTRODUCCIÓN

El VIH es un Lentivirus de la familia Retroviridae que posee como material genético RNA. Infecta a los linfocitos T CD4 causando el síndrome de la inmunodeficiencia humana (SIDA).

Según los datos de ONUSIDA¹ del año 2010 aproximadamente el 52% de la población infectada por el VIH son mujeres, porcentaje que se ha mantenido constante en los últimos años, pero que varía según la región demográfica, siendo superior en regiones menos favorecidas.

En su informe de 2012, ONUSIDA², establece que en África subsahariana vive el 92% de las embarazadas seropositivas de todo el mundo y calcula que el 70% (68-73%) de las mujeres embarazadas con recuentos de CD4 por debajo de 350 células/ml no está recibiendo terapia antirretroviral. Por otro lado, dos terceras partes del descenso de nuevos casos entre los años 2009-2011 se produjeron en recién nacidos. Concretamente, las nuevas infecciones por VIH en niños disminuyeron un 43% entre 2003-2011 (un 24% en los años 2009-2011).

Este rápido descenso de infecciones en los últimos años se ha logrado al incrementar el acceso a los servicios de prevención basada en la alimentación infantil y tratamiento a un mayor número de mujeres infectadas por el VIH. Entre 2009-2011, la profilaxis previno 409.000 nuevas infecciones entre los niños de países de ingresos bajos y medianos, ya que al recibirla, el riesgo de transmisión es de menos del 5%. De los niños que contrajeron el VIH en 2011, más del 90% viven en África subsahariana².

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Personas que viven con VIH	29.4 millones [27.2-32.1 millones]	30.2 millones [28-32.8 millones]	30.8 millones [26.6-33.1 millones]	31.2 millones [29-33.4 millones]	31.5 millones [29.4-33.6 millones]	31.8 millones [29.6-33.8 millones]	32.1 millones [29.9-34 millones]	32.5 millones [30.2-34.3 millones]	32.9 millones [30.5-34.8 millones]	33.5 millones [31-35.4 millones]	34 millones [31.4-35.9 millones]
Nuevas infecciones por VIH (Total)	3.2 millones [2.9-3.4 millones]	3.1 millones [2.8-3.3 millones]	3 millones [2.8-3.2 millones]	2.9 millones [2.7-3.1 millones]	2.8 millones [2.6-3.0 millones]	2.8 millones [2.6-3.0 millones]	2.7 millones [2.5-2.7 millones]	2.7 millones [2.4-2.9 millones]	2.6 millones [2.3-2.9 millones]	2.6 millones [2.3-2.8 millones]	2.5 millones [2.2-2.8 millones]
Nuevas infecciones por el VIH (adultos)	2.6 millones [2.4-2.8 millones]	2.5 millones [2.3-2.7 millones]	2.4 millones [2.2-2.6 millones]	2.4 millones [2.2-2.5 millones]	2.3 millones [2.1-2.5 millones]	2.3 millones [2.1-2.5 millones]	2.3 millones [2-2.4 millones]	2.2 millones [2.0-1.4 millones]	2.2 millones [2.0-2.4 millones]	2.2 millones [1.9-2.5 millones]	2.2 millones [1.9-2.4 millones]
Nuevas infecciones (niños)	550 000 [500 000–640 000]	560 000 [510 000–650 000]	560 000 [510 000–650 000]	550 000 [500 000–630 000]	540 000 [490 000–620 000]	520 000 [470 000–590 000]	490 000 [440 000–550 000]	460 000 [410 000–520 000]	430 000 [370 000–490 000]	370 000 [320 000–430 000]	330 000 [280 000–390 000]
Muertes relacionadas con el sida	1.9 millones [1.7-2.2 millones]	2 millones [1.9-2.3 millones]	2.2 millones [2-2.5 millones]	2.3 millones [2.1-2.6 millones]	2.3 millones [2.1-2.6 millones]	2.3 millones [2.1-2.5 millones]	2.2 millones [2-2.4 millones]	2.1 millones [1.9-2.3 millones]	1.9 millones [1.8-2.2 millones]	1.8 millones [1.6-2.0 millones]	1.7 millones [1.5-1.9 millones]

Tabla 1. Estadísticas mundiales de la infección por VIH desde 2001 hasta 2011. ONUSIDA²

En este capítulo vamos a tratar la infección por VIH en mujeres en edad fértil, debido a las consideraciones especiales asociadas al embarazo y la importancia de la prevención de la transmisión vertical en este grupo de población.

1.1. Mujer e infección por VIH

Varios estudios de cohortes³⁻⁵ describen datos discordantes en mujeres respecto a parámetros inmuno-virológicos o progresión de la enfermedad con respecto a los hombres. Sin embargo, diferentes metaanálisis⁵ y grandes ensayos clínicos⁶⁻¹³ han mostrado que no existen diferencias en la eficacia de los fármacos en función del sexo, por lo que el inicio y la elección del TAR (terapia antirretroviral) tienen las mismas indicaciones y objetivos en ambos sexos. La única excepción es si el régimen antirretroviral incluye nevirapina, fármaco que sólo se elegirá si el recuento de CD4+ es inferior a 250 células/ μ l en mujeres e inferior a 400 células/ μ l en varones, por el mayor riesgo de toxicidad hepática y rash con recuento de CD4 altos.

Por otro lado, diferentes factores pueden afectar a la efectividad del TAR: aspectos socio-culturales (desigualdad de la mujer en ciertos sectores), mayor incidencia de problemas psicológicos/psiquiátricos, mayor riesgo a la estigmatización, etc, factores que pueden comprometer el inicio, seguimiento y la adherencia al TAR.

En cuanto a la incidencia de reacciones adversas, la revisión sistemática llevada a cabo por Nicastri E et al¹⁴, describe diferencias entre ambos sexos, aunque hay que destacar que existe baja representatividad de las mujeres en los ensayos clínicos^{6,7,10-12}. Las mujeres son más susceptibles al exantema y hepatotoxicidad por nevirapina y existe mayor incidencia de acidosis láctica por análogos nucleosídicos (ITIAN) durante el embarazo¹⁵. Por otro lado las mujeres parecen estar más dispuestas a sufrir lipodistrofia y mayor riesgo cardiovascular, pero son necesarios más estudios para poder corroborar estos datos.

1.2. Recomendaciones previas al embarazo

Aproximadamente el 70% de las mujeres que participan en estudios sobre el VIH son sexualmente activas y, en su gran mayoría están en edad fértil¹⁶. En este grupo de población es muy importante proporcionar una serie de recomendaciones generales:

- El preservativo es el método anticonceptivo de elección por su eficacia (97%) y por su papel preventivo en infecciones de transmisión sexual (ITS)¹⁷.
- Los anticonceptivos orales han demostrado ser seguros en mujeres con infección VIH y no interfieren con la progresión de la enfermedad^{18,19,20}.

- Existen interacciones farmacológicas entre los anticonceptivos orales y los antirretrovirales (inhibición o inducción de CYP1A2 y CYP3A4), que pueden aumentar la concentración de los anticonceptivos (mayor toxicidad) o disminuirla (riesgo de embarazo no deseado), respectivamente¹.
- Se recomienda usar métodos adicionales al anticonceptivo oral.
- La anticoncepción de urgencia se debe usar con precaución ya que los niveles de levonorgestrel pueden descender cuando la paciente toma efavirenz. Se recomienda aumentar la dosis, pero se desconoce la dosis exacta y no existen datos de utilización con otros antirretrovirales²¹.

A la hora de la concepción se ha de conocer si la pareja es serodiscordante. Si el hombre estuviese infectado y la mujer no, habría que realizar un lavado del líquido seminal y, posteriormente, proceder a una inseminación intrauterina o por técnicas de fecundación in vitro-inyección intracitoplasmática (FIV-ICSI)²². Si la mujer está infectada y el hombre no, se podría realizar una autoinseminación con una jeringuilla con el semen obtenido del preservativo a fin de evitar el contagio²².

En ambos casos, la concepción natural estaría contraindicada, al contrario de lo que ocurre en parejas en las que ambos están infectados. El empleo de profilaxis preexposición/periconcepcional en no infectados está siendo ahora objeto de estudio.

2. MANEJO DE LA MUJER GESTANTE CON INFECCIÓN POR VIH:

El objetivo durante el embarazo es doble, por un lado, prevenir la transmisión vertical y, por otro, tratar a la madre gestante. Para ello, es fundamental que la madre infectada por VIH realice TAR, independientemente del número de CD4 que tenga.

El riesgo de transmisión perinatal se relaciona directamente con el número de linfocitos CD4 y la carga viral plasmática (CVP)¹, por lo que, la terapia busca mantener la CVP en niveles indetectables. Pese a esto, los últimos estudios²³⁻²⁵ han confirmado la presencia de carga viral en el canal vaginal.

Actualmente, se recomienda que todas las gestantes infectadas por VIH reciban profilaxis antirretroviral para prevenir la transmisión perinatal, independientemente de su nivel de CD4 o de la carga viral.

Es fundamental que la mujer conozca su condición de infección, por lo que siempre se ha de ofrecer una serología frente al VIH^{26,27}. Esto hace que podamos encontrar varios escenarios clínicos:

- **Gestante con TAR previo y sin replicación vírica:** sustituir los fármacos teratogénos por los menos teratogénos (tabla 2), y si la paciente no tiene pautado zidovudina, aconsejar introducirlo en el TAR.

- **Gestante con TAR y replicación vírica:** comprobar la adherencia (ADH), hacer un test de resistencias y sustituir si fuera necesario los fármacos teratógenos. El objetivo es suprimir la replicación al menos en las semanas finales del embarazo.
- **Gestante sin terapia:** comenzar TAR en la semana 14 realizando un test de resistencias para optimizar el mismo¹. Si se conociese la infección por VIH directamente en el parto, se debe administrar zidovudina intravenosa 2 mg/Kg en 1 hora y continuar con 1 mg/Kg hasta pinzar el cordón más una dosis única de 200 mg de nevirapina oral²².

La determinación de la CVP deberá realizarse en la primera visita (evidencia A-I), a las 2-4 semanas de inicio del tratamiento o tras cualquier cambio de tratamiento (B-I), mensualmente hasta que sea indetectable y al menos trimestralmente a partir de entonces (B-III). También se recomienda realizar una determinación de la CVP entre las 34-36 semanas para establecer la vía de parto (natural o cesarea) (A-III) más adecuada para cada paciente²². Si hacia la semana 32 no se consigue una CVP <1000 copias/mL se recomienda realizar cesárea.

Si el nivel de CD4 es <250 células/mcL, se recomienda realizar profilaxis frente a patógenos oportunistas (*Pneumocystis jiroveci*, *Candida ssp*, citomegalovirus, herpes zoster) (A-II)²².

Las náuseas parecen estar aumentadas en gestantes con TAR, por lo que se recomienda adecuar la toma de la medicación a las horas del día en las que no aparezcan estos síntomas, por ejemplo, después de comer o cenar (ya que las náuseas suelen ser matutinas)²⁸.

Es importante destacar el control multidisciplinar debido a la complejidad de la situación.

La lactancia está totalmente contraindicada en estas mujeres, por lo que deberán usar leche que mujeres sanas aportan a los centros de donación de leche o usar fórmulas adaptadas a la edad del bebe^{29,30}. En España, gracias al Proyecto Cortesía de la compañía farmacéutica Abbvie llevado a cabo desde al año 2012, mujeres con infección por VIH se benefician del acceso gratuito a la leche maternizada durante los 6 primeros meses de vida, ayudando económicamente a las madres con pocos recursos económicos y contribuyendo a disminuir la transmisión del VIH por la lactancia materna.

2.1. Fármacos usados en el embarazo:

La selección del régimen del TAR debe basarse en la eficacia y seguridad de los fármacos en la madre gestante y en el feto, en la adherencia, tolerabilidad, interacciones potenciales con otros fármacos empleados, datos farmacocinéticos en

embarazo y el perfil de resistencia del virus. Hay que evitar los antiretrovirales con potencial teratogéno.

En líneas generales, se emplea triple terapia con 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleosídicos (ITIAN) + 1 inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir (IP/r) ó bien, 2 ITIAN + nevirapina si CD4 < 250 células/mcL, siendo zidovudina uno de los ITIAN debido a su amplia experiencia de uso.

Familia antirretroviral	Fármacos recomendados	Fármacos alternativos	Fármacos no recomendados	Fármacos contraindicados
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleosídicos (ITIAN)	Zidovudina (C) Lamivudina (C)	Tenofovir (B) Abacavir (C) Emtricitabina (B)	Dinanosina (B) Estavudina (C)	Didanosina +Estavudina
Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos nucleosídicos (ITINN)	Nevirapina (B)		Etravirina(B)	Efavirenz (D)
Inhibidores de la proteasa potenciados (IP/r)	Lopinavir/r (C) Atazanavir/r (B)	Darunavir/r (C) Saquinavir/r (B)	Fosamprenavir/r (C) Tipranavir/r (C)	
Inhibidor de la fusión			Enfuvirtide (B)	
Inhibidor de la integrasa		Raltegravir (C)		

A: sin riesgo. B: existe o no riesgo de teratogenia en animales, pero no se ha demostrado en humanos. C: no existen estudios en animales, usar solo si el beneficio es superior al riesgo. D clara evidencia de teratogenicidad, pero no hay otra alternativa segura o durante una situación límite. X: contraindicados en mujeres que estén o puedan estar embarazadas.

Tabla 2: Antirretrovirales y su teratogenia según la FDA.

El ritonavir se encuentra en la categoría B.

En un reciente metaanálisis³¹, efavirenz ha demostrado que no aumenta el riesgo relativo de teratogenicidad, por lo que, no sería necesario retirarlo en todas aquellas mujeres que estén en tratamiento con este fármaco. Su teratogenicidad se restringe a las 5-6 primeras semanas de gestación, fechas en las que no se suele saber que la mujer está embarazada.

Los IP se asocian a partos prematuros y bebés de bajo peso, pero recientes estudios³² han demostrado que el propio VIH y las características socio-demográficas de la mujer también lo predisponen.

En un importante estudio de cohortes (PHACS)³³ se observó una ligera menor longitud y circunferencia de la cabeza y desmineralización ósea de los nacidos al año de seguimiento si el tenofovir se encontraba entre los fármacos usados en el embarazo.

El uso de abacavir se restringe a gestantes con HLA-B 5701 negativo.

Hasta ahora, en el momento del parto (natural o por cesárea) a todas las mujeres con infección por VIH se les administra un bolus de zidovudina de 2 mg/Kg a pasar en 1 hora antes del inicio del parto y se continúa con 1 mg/Kg. Este tratamiento profiláctico se está cuestionando actualmente y se recomienda solo si la carga viral plasmática es superior a 400 copias/mL^{34,35}.

Al neonato se le administrará zidovudina oral 2 mg/Kg cada 6 horas durante las cuatro primeras semanas de vida o 1,5 mg/Kg cada 6 horas vía intravenosa, iniciándose entre 6 y 12 horas después del alumbramiento y como máximo en 48 horas, si la madre presentaba carga viral <50 copias/mL²². Se recomienda usar triple terapia con zidovudina, lamivudina y nevirapina en las siguientes situaciones²²:

- Madre con carga viral plasmática >50 copias/mL pese al TAR.
- Madre sin TAR en el embarazo y el parto.
- Madre sin TAR en el embarazo, pero con profilaxis en el parto.
- Diagnóstico tardío durante el embarazo, o post-parto.

Para el diagnóstico definitivo de niño no infectado se realizarán test virológicos. Se deben obtener 3 test negativos, realizándose el primero en las 24-48 horas, el segundo en las 2-3 primeras semanas y el tercero, entre las 6-12 primeras semanas.

3. CASOS CLÍNICOS

3.1. CASO CLÍNICO 1:

Mujer de 32 años de edad natural de Guinea que acude en noviembre de 2011 a la Consulta de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos del hospital para recoger su tratamiento antirretroviral y comunicar que está embarazada desde hace aproximadamente 4 semanas.

Antecedentes personales

- No alergias medicamentosas conocidas.
- No hipertensión arterial, no diabetes mellitus ni dislipemia.

- Infección por HIV-1 en TAR desde 2007.
- Toxoplasmosis cerebral (marzo 2007), tratada con sulfadiazina + pirimetamina durante 1,5 años.
- Infección tuberculosa latente (octubre 2009) tratada 10 meses con isoniazida.
- Anemia ferropénica.
- No intervenciones ni gestaciones (nulípara, dos abortos).
- No hábitos tóxicos.

Tratamiento habitual

- Emtricitabina/Tenofovir/Efavirenz (FTC/TDF/EFV) 1 comp/24h.
- Sulfato de hierro II 1 comp/24h.

Datos analíticos

- Al inicio del seguimiento en el hospital (agosto 2009), la paciente presentaba unos $LTCD_{4+} = 320$ (20,0%) $cél/\mu L$ y un RNA-VIH <40 copias/mL.
- La evolución de dichos parámetros desde esa fecha hasta la actualidad queda reflejada en la siguiente tabla:

	02/2010	05/2010	08/2010	11/2010	03/2011	08/2011	12/2011	04/2012	07/2012	09/2012	03/2013
LTCD4+ (Cél/ μL) %	180 14,1%	260 23,0%	380 26,8%	280 23,1%	280 25,1%	380 26,9%	380 25,6%	370 30,5%	480 32,3%	340 26,8%	370 29,2%
RNA-VIH (cop/mL)	123	51	-	<20	<20	495	<20	<20	<20	<20	<20
EMBARAZO											

Tabla 3: Evolución valores linfocitos CD4 y carga viral plasmática del VIH a lo largo del seguimiento.

- La paciente presenta resultados negativos para rubeola, sífilis, VHB y VHC y positivo para toxoplasma.
- Resto de datos analíticos dentro de la normalidad.

Evolución clínica:

La paciente acude a la consulta de atención farmacéutica el 29 de noviembre de 2011 para comunicar que está embarazada desde hace aproximadamente 4 semanas. Al encontrarse en tratamiento antirretroviral contraindicado durante la gestación (FTC/TDF/EFV), se contacta por vía telefónica con el clínico responsable de la paciente del Servicio de Medicina Interna para informar del nuevo estado de la paciente y de la necesidad de realizar un cambio de tratamiento a fármacos con mejor perfil de seguridad durante el embarazo.

Se inicia inmediatamente tratamiento con zidovudina (AZT) 300mg/12h + lopiravir/ritonavir (LPV/r) 2 compr/12h + lamivudina (3TC) 150mg/12h. En ese momento, la última analítica disponible (agosto 2011) mostraba unos LTCD₄₊= 380 (26,9%) células/ μ L y RNA-VIH= 495 copias/mL, como consecuencia de una adherencia <90% al tratamiento antirretroviral.

En las analíticas realizadas durante toda la gestación, se mantienen niveles de LTCD₄₊ en torno a los 370-480 (25,6-32,3%) células/ μ L y un RNA-VIH indetectable (<20 copias/mL).

Hay que destacar que en el tercer trimestre del embarazo, debido a la disminución en el AUC, concentración máxima y mínima de los IP en la gestante, se propone a su médico aumentar la dosis de LPV/r de 2 a 3 comp/12h. Este cambio no se lleva a cabo, probablemente debido a que hay grupos de pacientes en los que no se han demostrado estas diferencias farmacocinéticas, por la variabilidad interindividual de la misma y además estas modificaciones no parecen tener un significado clínico relevante¹

En el momento próximo al parto la paciente presenta una carga viral indetectable, por ello, el parto (23 de julio de 2012) es espontáneo (vaginal) sin necesidad de cesárea aunque requiere episiotomía.

Para inhibir la lactancia materna por riesgo de transmisión del HIV, se administran 2 comprimidos en dosis única de cabergolina y se opta por lactancia artificial. Esta leche es proporcionada desde el Servicio de Farmacia del hospital de manera gratuita gracias a la donación de un laboratorio farmacéutico.

Once semanas después del parto la paciente reinicia su tratamiento habitual FTC/TDF/EFV, el cual se mantiene en el momento actual.

El recién nacido recibió profilaxis con AZT oral tras el nacimiento durante 6 semanas. Los 4 controles analíticos realizados han mostrado ausencia de anticuerpos frente al VIH, por lo que se considera negativo para el virus²².

Discusión

Aunque la situación que nos encontramos más frecuentemente es el embarazo no planificado, la situación ideal para la no transmisión maternofetal del virus es dicha planificación, ya que permite adecuar todas las estrategias con un tiempo prudente, así como valorar la tolerancia a los fármacos y su efectividad³⁶. Por ello, ante la situación de una paciente mujer en edad fértil, las guías recomiendan no utilizar efavirenz en su tratamiento, debido a su potencial teratogénico (nivel evidencia A-II)³⁷. Sin embargo, es importante volver a destacar los datos recientes del riesgo teratogénico del efavirenz exclusivamente en las 5-6 primeras semanas de embarazo.

Las recomendaciones actuales se dirigen hacia el mantenimiento del TAR, sustituyendo aquellos fármacos con riesgo teratogénico, sobre todo en el primer trimestre. La modificación vendrá condicionada por la historia farmacológica y los estudios de resistencia de la paciente.

El riesgo de transmisión vertical (TV) depende de varios factores (maternos, virales, placentarios, obstétricos, lactancia, fetales, neonatales, etc.) pero la carga viral plasmática (CVp) de la madre durante la gestación y el parto, es un factor determinante. En el caso descrito, la paciente presentó CVp indetectable desde el momento en que se manifestó la gestación hasta el nacimiento, por lo que se optó por parto natural vaginal siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica³⁸.

Los datos disponibles de la eficacia de la cesárea programada (semana 38) como instrumento potencial para reducir la TV sugieren que si, en el momento del parto, la CVp <1.000 copias/mL, la cesárea electiva no disminuye el riesgo de transmisión del parto vaginal. Aunque sí recomiendan evitar técnicas que puedan aumentar el contacto del feto con las secreciones maternas (parto instrumentado, electrodos en el cuero cabelludo del feto o episiotomía)^{22,36}. En la paciente tuvo que realizarse episiotomía pero el riesgo de transmisión era mínimo por tener CVp indetectable.

Conclusiones y recomendaciones

- El embarazo en la mujer VIH es una situación especial que implica la elección específica de la terapia tanto en lo referente al tipo de fármacos y a sus dosis como a los posibles efectos adversos o desarrollo de toxicidad que se puedan originar en la mujer embarazada y en el neonato.
- La decisión de iniciar tratamiento en el primer trimestre o demorarlo hasta la semana 12 dependerá del recuento de linfocitos CD4+, de la CVp y de las condiciones de cada mujer (náuseas y vómitos) (A-III). El inicio más precoz del TAR puede ser más efectivo en reducir la transmisión materno-fetal (B-III)³⁹.

- Uno de los fármacos a incluir en el tratamiento de inicio de la mujer embarazada debe ser ZDV, que se administrará durante el embarazo y al recién nacido (A-I). En cualquier caso el régimen de TAR debe incluir dos ITIAN que atraviesen la barrera placentaria (ZDV, 3TC, FTC, TDF o ABC).
- En general, la mujer VIH que ya realiza TAR y se queda embarazada debe mantener su régimen previo de TAR, siempre que sea bien tolerado y eficaz. Muchos expertos recomiendan no retirar EFV una vez pasadas 5 ó 6 semanas de gestación (C-III). Si la mujer tomaba NVP y tiene CVP indetectable debe mantenerse este FAR, independientemente del recuento de linfocitos CD4+ (A-II)³⁹.
- El control de la gestante seropositiva ha de ser individualizado, resaltando sus antecedentes clínicos y farmacológicos, así como la situación familiar y social.
- El papel de farmacéutico en este tipo de pacientes se basa en informar de la eficacia y riesgos de los diferentes fármacos antirretrovirales en la TV, de las modificaciones farmacocinéticas de algunos fármacos en el embarazo y concienciar al paciente de la importancia de una buena adherencia para el bienestar tanto de la madre como del feto.
- Es importante mantener una estrecha relación farmacéutico-paciente y farmacéutico-clínico, con el fin de asegurar un buen control de la enfermedad.

3.2. CASO CLÍNICO 2: Coinfección VIH-VHB en mujer embarazada

Paciente de 31 años de edad, procedente de Nigeria, diagnosticada de infección por virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en 2006 y en seguimiento hasta abril de 2009 en un hospital de otra comunidad autónoma. Dado que la paciente reside en Castilla La Mancha, acude en esa fecha al Servicio de Farmacia a recoger medicación antirretroviral. Se encuentra en la semana 28 de gestación.

Antecedentes personales

- No presenta alergias medicamentosas conocidas.
- VIH positivo desde 2006.
- Infección por Virus de la Hepatitis B activa en tratamiento.

Tratamiento habitual

- Emtricitabina/Tenofovir 1 comprimido/24 h y Lopinavir /Ritonavir 2 comprimidos/12 horas.
- Sin medicación concomitante.

Evolución clínica y tratamiento

Los parámetros analíticos más relevantes se recogen en la tabla 4.

FECHA	LT CD4 (cél./mL)	CVP (carga viral) (copias/mL)	ADN-VHB
EMBARAZO			INDETECTABLE
Noviembre 2008	319	41	
Diciembre 2008	295	482	
Enero 2009	260	194	
Junio 2009	290	107	
Julio 2009	-	<20	
POSTPARTO			
Noviembre 2009	330	1.480	
Diciembre 2009	330	6.860	
Marzo 2010	150	316.000	
Mayo 2010	350	964	
Noviembre 2010	360	108	
Febrero 2011	510	39	

Tabla 4: evolución de los valores de linfocitos CD4, carga viral plasmática del VIH y del VHB durante el embarazo y tras el parto.

Al acudir a recoger medicación, se observa que la dosis de lopinavir/ritonavir debería ser modificada a 3 comprimidos/12h ya que la paciente se encuentra en el último trimestre de embarazo y se ha comentado que las características farmacocinéticas de este fármaco cambian en esta etapa del embarazo. Se contacta por vía telefónica con el clínico responsable de la paciente para recomendarle este aumento y el médico acepta la propuesta.

La paciente se retrasa en varias ocasiones en la recogida de medicación durante el último trimestre del embarazo, con niveles de adherencia que llegan hasta un 68%. Desde el Servicio de Farmacia se le insiste reiteradamente en la importancia de la adherencia (ADH) al tratamiento y se decide avisarla por teléfono de la recogida de medicación.

En julio da a luz por cesárea urgente, administrándose zidovudina 2 mg/Kg en 1 hora y posteriormente perfusión intravenosa continua de 1 mg/Kg/hora hasta pinzar el cordón umbilical. Tras el parto, se suprime la lactancia.

El recién nacido recibe profilaxis con zidovudina durante 6 semanas y finalmente no resulta infectado. Por otro lado, se le administra en las primeras horas de vida inmunoglobulina específica frente al VHB y se inicia la vacunación contra este virus.

Tres meses después del parto, acude a recoger medicación con casi dos meses de retraso. Un mes después se realiza una determinación de carga viral con un resultado de 1.480 copias/mL. En los meses posteriores continúa retrasándose en la recogida de la medicación, obteniendo valores de ADH incluso del 64% y llegando a alcanzar cargas virales de 316.000 copias/mL y valores de CD4 de 150. Se le suspende el tratamiento durante 3 meses y se solicita test de resistencias. Los resultados de este último desvelan que no existen mutaciones de resistencia y reinicia con el mismo tratamiento antirretroviral. Finalmente, en febrero de 2011 consigue alcanzar valores indetectables de carga viral, gracias a la importante mejora en la ADH al tratamiento.

Discusión

El tratamiento y control de la infección por VIH son clave durante el embarazo para evitar la transmisión vertical. En este caso ha habido varios factores que han dificultado este buen control: a) la paciente no ha sido consciente de la importancia que tiene el control de la infección y el evitar el contagio a su futuro hijo, b) la paciente tiene poco apoyo familiar, social y dificultades en la comprensión del idioma, lo que dificulta la adherencia a cualquier tratamiento crónico.

En las guías^{22,23} se recomienda la realización de un test de resistencias en gestantes que reciben TAR, en las que la supresión viral es subóptima, o se detecta un aumento virológico persistente tras un tiempo con CV indetectables (A-II). En este caso, no se realizó dicho test porque el aumento virológico se debía a la adherencia irregular de la paciente y no a falta de efectividad del tratamiento y las CVP se situaron <1.000 copias/mL.

En cuanto al tipo de tratamiento, las guías actuales²³ recomiendan, siempre que sea posible emplear zidovudina, pero estamos ante un caso especial de coinfección VIH-VHB en el que los análogos nucleosídicos más adecuados^{22,23} son emtricitabina+ tenofovir pese a su nefrotoxicidad, acción sobre la mineralización ósea y menor experiencia de uso en gestantes.

Además, hay que tener en cuenta nuevamente las especiales características farmacocinéticas de los antirretrovirales en el embarazo. La concentración plasmática de lopinavir/ritonavir, desciende en el segundo y tercer trimestre de embarazo debido al aumento en el volumen de distribución, por lo que la dosis adecuada en estos períodos es de 3 comprimidos/12h.

La elección de la vía del parto es otro punto importante (vaginal o cesárea) en función de la carga viral presente en el momento del alumbramiento. En esta paciente se podría haber optado por la vía vaginal, ya que la paciente llega al momento del parto con carga viral indetectable pero le tuvieron que realizar una cesárea urgente por motivos no documentados. Por otro lado, según las guías americanas²², la administración de zidovudina no hubiera sido necesaria al llegar a este momento con CV < 400 copias/mL.

4. BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Documento de consenso de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida/GESIDA sobre la Asistencia en el ámbito sanitario a las mujeres con infección por el VIH [Internet]. 2013 [acceso 04 de abril de 2013]. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org>
- 2.- Informe para el día Mundial del SIDA elaborado por el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (ONUSIDA [Internet]. 2012 [acceso 20 de septiembre de 2013]. Disponible en: <http://www.unaids.org>.
- 3.- Collazos J, Asensi V, Cartón JA. Sex differences in the clinical, immunological and virological parameters of HIV-infected patients treated with HAART. *AIDS*. 2007; 21:835-843.
- 4.- Prins M, Meyer L, Hessel NA. Sex and the course of HIV infection in the pre- and highly active antiretroviral therapy eras. *AIDS*. 2005;19:357-370.
- 5.- Tedaldi EM, Absalon J, Thomas AJ, Shlay JC, van den Berg-Wolf M. Ethnicity, race, and gender. Differences in serious adverse events among participants in an antiretroviral initiation trial: results of CPCRA 058 (FIRST Study). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47:441-448.
- 6.- Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peebles L, Powderly WG, Klingman KL, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008; 358:2095-2106.
- 7.- Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS*. 2009; 23:1679-1688.
- 8.- Soon GH, Min M, Struble K, Chan-Tack K, Hammerstrom T, Qi K, et al. Meta-analysis of gender differences in efficacy outcomes for HIV-positive subjects in randomized controlled clinical trials of antiretroviral therapy (2000-2008). *AIDS Patient Care STDS*. 2012; 26(8):444-453.
- 9.- Currier J, Averitt BD, Hagins D, Zorrilla CD, Feinberg J, Ryan R, et al. Sex-based outcomes of darunavir/ritonavir therapy: a single-group trial. *Ann Intern Med*. 2010;153:349-357.
- 10.- Smith K, Tierney C, Daar E, et al. Association of race/ethnicity and sex on outcomes in ACTG Study A5202. En: 19th International AIDS Conference: Washington DC. USA; 2012. [Abstract 536].

- 11.- Squires KE, Johnson M, Yang R, Uy J, Sheppard L, Absalon J, et al. Comparative gender analysis of the efficacy and safety of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir at 96 weeks in the CASTLE study. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66:363-370.
- 12.- Hermes A, Squires KE, Fredrick L, Martínez E, Pasley M, Trinh R, et al. Meta- analysis of the safety, tolerability, and efficacy of lopinavir/ritonavir containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected women. *HIV Clin Trials.* 2012;13:308-323.
- 13.- Hodder S, Arasteh K, De Wet J, Gathe J, Gold J, Kumar P, et al. Effect of gender and race on the week 48 findings in treatment-naive, HIV-1-infected patients enrolled in the randomized, phase III trials ECHO and THRIVE. *HIV Med.* 2012;13:406-415.
- 14.- Nicastrì E, Leone S, Angeletti C, Palmisano L, Sarmati L, Chiesi A, et al. Sex issues in HIV-1-infected persons during highly active antiretroviral therapy: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60:724-732.
- 15.- Sarner L, Fakoya A. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. *Sex Transm Infect.* 2002;78:58-59.
- 16.- Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [Internet]. 2013 [acceso 1 marzo de 2013]. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org>
- 17.- Cejtin HE. Gynecologic issues in the HIV-infected woman. *Infect Dis Clin North Am.* 2008; 22:709-39.
- 18.- Curtis KM, Nanda K, Kapp N. Safety of hormonal and intrauterine methods of contraception for women with HIV/AIDS: a systematic review. *AIDS.* 2009;23 (Suppl 1): S55-67.
- 19.- Heikinheimo O, Lahteenmaki P. Contraception and HIV infection in women. *Hum Reprod Update.* 2009;15:165-176.
- 20.- Vogler MA, Patterson K, Kamemoto L, Park JG, Watts H, Aweeka F et al. Contraceptive efficacy of oral and transdermal hormones when co-administered with protease inhibitors in HIV-1-infected women: pharmacokinetic results of ACTG trial A5188. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010; 55:473-482.
- 21.- Carten M, Kiser J, Kwara A, et al. Pharmacokinetic Interactions between the Hormonal Emergency Contraception, Levonorgestrel, and Efavirenz. En: 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, California; 2010 February 16-19.
- 22.- Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). "Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto". [Internet]. Marzo 2013 [Acceso 2 abril 2013]. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org>
- 23.- HHS panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States [Internet]. Julio 2012 [Acceso 02 de abril de 2013]. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/>

- 24.- Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. *J Infect Dis.* 2001;183(4):539-45.
- 25.- Cotter A M, Garcia AG, Duthely ML, Luke B, O'Sullivan MJ.. Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth? *J Infect Dis.* 2006;193(9):1195-1201.
- 26.- Iribarren JA, Ramos JT, Guerra L, Coll O, de Jose MI, Domingo P et al. Prevención de la transmisión vertical y tratamiento de la infección por VIH en la mujer embarazada. Recomendaciones de GESIDA-SEIMC, Asociación Española de Pediatría (AEP), Plan Nacional sobre el Sida y Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2001; 19: 314-35.
- 27.- Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States [Internet]. September 2011 [Acceso 02 de febrero de 2013]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov>
- 28.- British HIV Association and Children's HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women. *HIV Medicine* 2008; 9:452–502.
- 29.- Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, Richardson B, Overbaugh J, Mwachia A et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2000, 283(9): 1167-74.
- 30.- Coutoudis A, Dabis F, Fawzi W, Gaillard P, Haverkamp G, Harris DR, et al. Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group. *J Infect Dis.* 2004 Jun 15;189(12):2154-66.
- 31.- Ford N, Calmy A, Mofenson L. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS.* Nov 28 2011;25(18):2301-2304.
- 32.- López M, Figueras F, Hernández S, Lonca M, García R, Palacio M, et al. Association of HIV infection with spontaneous and iatrogenic preterm delivery: effect of HAART. *AIDS.* 2012; 26:37-43.
- 33.- Siberry GK, Williams PL, Mendez H, Seage GR 3rd, Jacobson DL, Hazra R, et al. Safety of tenofovir use during pregnancy: early growth outcomes in HIV exposed uninfected infants. *AIDS.* 2012; 26:1151-1159.
- 34.- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med.* 1994; 331:1173-80.
- 35.- Taylor GP, Clayden P, Dhar J, Gandhi K, Gilleece Y, Harding K, et al. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women. *HIV Med* 2012; 13 (Suppl 2): 87-157.
- 36.- Muñoz Sánchez P, Ocampo Hermida A. "VIH y embarazo en la mujer fértil". Madrid: Springer Healthcare; 2012.
- 37.- Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection [Internet]. August 2011 [Acceso 02 de febrero de 2013]. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov>

- 38.- Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) y Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA). "Documento de consenso respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana" [Internet]. Enero 2012. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. [Acceso: 20 diciembre 2012]. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org>
- 39.- Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) y Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA). "Documento de consenso respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana" [Internet]. Enero 2013. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. [Acceso: 23 febrero 2013]. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org>

Infección por virus de la hepatitis B

Autores: Beatriz Casamayor Lázaro, Dolores Iturgoyen Fuentes.

Revisor: Beatriz González Joga

Hospital Sra. del Prado. Talavera de la Reina, Toledo.

1. INTRODUCCIÓN

La hepatitis B es una enfermedad infecciosa hepática de origen viral, cuyo agente etiológico es el virus de la hepatitis B (VHB)¹. Se trata de un virus ADN perteneciente a la familia *Hepadnaviridae*. Se conocen 8 genotipos virales (A-H), siendo el más habitual en nuestro medio el genotipo D². No es un virus directamente citopático, ya que la respuesta inmunitaria del huésped frente a las células infectadas es la que determina el daño hepatocelular.³

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima en 2000 millones el número de personas infectadas por el VHB, de las cuales 350 millones se corresponderían con estados cronicados de la enfermedad. Con una prevalencia mundial de algo más del 5%, España se clasifica entre los países con endemidad intermedia (prevalencia entre 2-7%). Medidas como la introducción de la vacuna contra el VHB en el calendario vacunal del Sistema Nacional de Salud en los años 90, así como el control sistemático de las donaciones de sangre o el cribado serológico de las gestantes han contribuido a disminuir su incidencia en España. No obstante, los movimientos migratorios de personas procedentes de áreas geográficas de alta endemidad (África subsahariana, Europa del Este y Sudeste asiático) unidos a los nuevos comportamientos sociales (tatuajes, piercings), están contribuyendo al incremento del número de personas infectadas⁴.

La infección por el VHB tiene lugar fundamentalmente a partir de enfermos crónicos a través de la sangre y de los fluidos corporales. Se conocen 4 vías de transmisión: parenteral, sexual, perinatal o vertical y horizontal (heridas abiertas). Los principales grupos de riesgo para contraer la hepatitis B son los recién nacidos de madres infectadas, personas que conviven con pacientes portadores crónicos, parejas homosexuales, adictos a drogas por vía parenteral, personas heterosexuales con múltiples parejas, personas VIH positivas y viajeros a zonas de alta endemidad¹.

El diagnóstico en fases tempranas de la enfermedad se considera clave para detener su progresión y limitar el riesgo de transmisión.

Disponemos de tres sistemas antigénicos, de gran utilidad en el diagnóstico serológico⁵:

- Antígeno de superficie (AgHBs): Es el primero en aparecer. Indica infección actual, aguda o crónica (si es positivo durante más de 6 meses).
- Anticuerpo anti-HBs: Indica curación. Se encuentra presente en personas vacunadas.
- Antígeno del core (AgHBc): Presente en el núcleo de los hepatocitos. No es detectable en el suero.
- Anticuerpo anti-HBc: Es el primer anticuerpo en aparecer. Indica contacto con el virus, infección reciente si se encuentran IgM anti-HBc positivos o infección no reciente si se presentan IgG anti-HBc positivos. Es de escaso valor diagnóstico ya que no identifica infección actual o resuelta.
- Antígeno e (AgHBe): Indica replicación viral activa y alta infectividad. Su negatividad es signo de buen pronóstico, mientras que su aparición en pacientes crónicos se relaciona con el desarrollo de cirrosis.
- Anticuerpo anti-HBe: Se asocia a disminución de los niveles de ADN viral en suero e indican infección no activa.

Las manifestaciones de la infección aguda varían según la edad del paciente y su situación inmunológica. Así, en niños menores de 5 años e inmunodeprimidos es asintomática. Por el contrario, en el 30-50% de los niños mayores y adultos suele caracterizarse por la presencia de astenia y anorexia, las cuales preceden a la aparición de ictericia, náuseas, vómitos y dolor abdominal.

El riesgo de desarrollar enfermedad crónica está relacionado con la edad de adquisición de la infección. De este modo, hay una probabilidad del 90% si se adquiere en la etapa perinatal, un 30% si se adquiere a partir del primer año de vida y hasta los 5 años de edad y menor del 5% si se da en adultos inmunocompetentes⁶. La mayoría de los pacientes portadores crónicos del VHB no desarrollará manifestaciones clínicas; no obstante, entre el 15 y 40% puede evolucionar a fases más avanzadas de la infección⁷.

La vacuna contra la hepatitis B es la principal medida profiláctica frente a la infección. La OMS recomienda su administración en todos los lactantes, así como en poblaciones de alto riesgo y en niños y adolescentes que no la hayan recibido con anterioridad. Se trata de una medida segura y eficaz, obteniéndose, tras un ciclo completo de vacunación, niveles de anticuerpos protectores (>10 mUI/ml) en más del 95% de los lactantes, niños y adultos jóvenes⁸.

La infección crónica por el VHB se considera un importante problema de salud pública. En la actualidad disponemos de fármacos con eficacia contrastada para el control de la enfermedad.

2. TRATAMIENTO⁶

2.1. Indicaciones

- Pacientes con valores elevados de ALT y valores de ADN-VHB superiores a 2000 UI/ml en los que existe actividad necroinflamatoria y/o fibrosis moderadas.
- Pacientes con cirrosis descompensada independientemente de los valores de ALT y ADN-VHB.

2.2. Objetivos

La finalidad del tratamiento es conseguir la supresión sostenida de la replicación viral para prevenir la progresión de la enfermedad hacia cirrosis, descompensación hepática, cáncer hepático y muerte. Para conseguirlo, se establecen distintos objetivos:

- Pérdida persistente de HBsAg con o sin aparición de anti-HBs
- Seroconversión persistente a anti-HBe en pacientes HBeAg positivo.
- Mantenimiento de niveles indetectables de ADN-VHB en pacientes HBeAg negativo y pacientes HbeAg positivo en los que no se consigue la seroconversión.

2.3. Opciones de tratamiento

Los fármacos disponibles para el tratamiento de la hepatitis B crónica se pueden clasificar en tres grupos: interferones, análogos de nucleósidos y análogos de nucleótidos.

INTERFERONES

Se dispone de interferón α -2a (INF α 2a), utilizado a dosis de 2.5-5 MUI/m² en administración SC tres veces por semana durante 16 o 24 semanas⁹, y de su forma pegilada (PEG-INF α 2a), la cual aporta múltiples ventajas: administración semanal (mayor comodidad), mayor eficacia, duración finita de tratamiento, menor incidencia de aparición de resistencias y mayor posibilidad de pérdida de HBsAg. La dosis recomendada es de 180 mcg/semana vía subcutánea, durante 48 semanas. A pesar de ser considerado como fármaco de primera elección, en la práctica clínica no se utiliza como tal debido a sus importantes efectos secundarios (depresión, ansiedad, insomnio, anorexia, cefalea, mareos, mialgia, diarrea, nauseas¹⁰).

ANÁLOGOS DE NUCLEÓTIDOS

En este grupo se sitúan Adefovir (ADV) y Tenofovir (TDF). Ambos se administran por vía oral a dosis de 10 mg/día y 300 mg/día respectivamente, siendo su principal inconveniente la toxicidad renal. En comparación con TDF, ADV presenta mayor tasa de resistencias y menor potencia, por lo que sólo se considera de elección TDF.

ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS

Dentro de este grupo se encuentran Lamivudina (LAM) y Telbivudina (TVB), administrados por vía oral, a dosis de 100 mg/día y 600 mg/día respectivamente. Ambos presentan un buen perfil de tolerancia y seguridad. A pesar de ello, no se consideran de primera línea dada la elevada frecuencia de aparición de resistencias (hasta 80% a los 5 años con LAM).

Otro de los análogos de nucleósidos es Entecavir (ETV), administrado por vía oral a dosis de 0.5 mg/día. El tratamiento a largo plazo con este fármaco es capaz de revertir la fibrosis incluso en pacientes cirróticos, lo cual, unido al bajo riesgo de desarrollo de resistencias y su buen perfil de seguridad, lo hacen fármaco de primera elección. Cabe destacar la necesidad de ajuste de dosis en insuficiencia renal y en pacientes tratados previamente con LAM, debido al riesgo de aparición de resistencias. En estos últimos, la dosis es de 1 mg/día.

FÁRMACOS TTO. VHB	DOSIS Y PAUTA	VENTAJAS	INCONVENIENTES	OBSERVACIONES
INTERFERONES				
INFα2A	2.5-5 MU/rn2 3 VECES/SEMANA (16-24 SEMANAS)	● Tratamiento finito	● Vía sc ● Numerosos efec. secundarios	Contraindicado en hepatitis crónica con enfermedad hepática avanzada y descompensada o cirrosis
PEG-INFα2A 1ª LÍNEA en pacientes HBeAg+: •jóvenes •genotipo A •valores elevados de ALT •valores moderadamente elevados de ADN-VHB	180 MCG/SEMANA (48 SEMANAS)	● Ausencia de resistencias ● Tratamiento finito ● Mayor posibilidad de pérdida de HbsAg	● Vía sc ● Mayor coste ● Numerosos efec. secundarios	No administrar con fármacos metabolizados por el cit. p450 1a2 (teofilina)
ANÁLOGOS DE NUCLEÓTIDOS				
ADEFOVIR	10 MG/DÍA	Vía oral	Toxicidad renal	Contraindicada asociación con tenofovir
TENOFOVIR 1ª LÍNEA	300 MG/DÍA	● Vía oral ● Buen perfil de seguridad	Toxicidad renal	Especial control de la función renal si se combina con tacrolimus
ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS				
LAMIVUDINA	100 MG/DÍA	● Vía oral ● Rapidez de acción ● Buena tolerancia y seguridad ● Bajo coste	Baja barrera genética	
TELBIVUDINA	600 MG/DÍA	● Vía oral ● Buen perfil de seguridad	Beja barrera genética ajuste en IR	Contraindicada combinación con interferón: aumento del riesgo de neuropatía periférica
ENTECAVIR 1ª LÍNEA	0.5 MG/DÍA	● Vía oral ● Buen perfil de seguridad ● Alta barrera genética	Ajuste en IR	

Tabla 1. – Resumen de los fármacos para el tratamiento del VHB

2.4. Recomendaciones

Debemos considerar como fármacos de elección ETV o TDF tanto en pacientes HBeAg positivo como HBeAg negativo, siendo una buena opción el PEG-INF en pacientes HBeAg positivo jóvenes, infectados por el genotipo A, con valores elevados de ALT y valores moderadamente elevados de ADN-VHB.

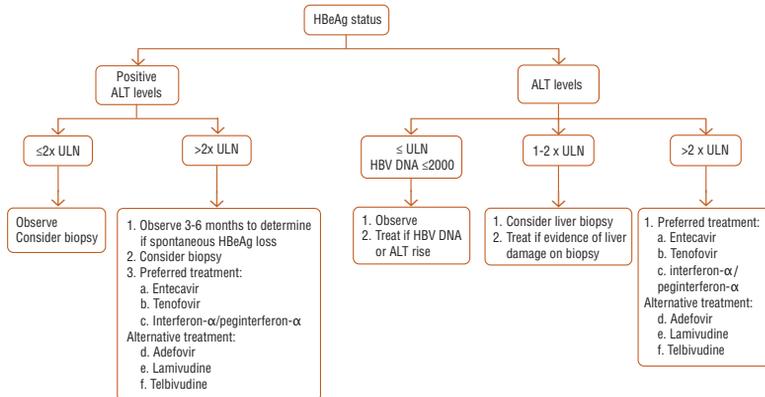


Figura 1. - Algoritmo de tratamiento de la hepatitis B crónica¹¹

Situaciones especiales

En los pacientes con trasplante hepático, la profilaxis a corto plazo se basa en la administración de gammaglobulina hiperinmune antihepatitis B (GGHI) en combinación con análogos de nucleós(t)ido. Dentro de este grupo de fármacos, LAM es la que cuenta con una mayor experiencia clínica. No obstante, su uso está siendo desplazado por ETV y TDF a pesar de disponer de un menor número de estudios de eficacia y seguridad. El tratamiento previo pre-trasplante con dichos fármacos, junto a la mayor potencia antiviral y baja tasa de resistencias justifican esta estrategia.

Es posible suspender la GGHI tras un periodo variable de profilaxis en combinación con antivirales orales en pacientes con carga viral indetectable y/o ausencia de resistencias pre-trasplante. En esta situación debe continuarse con los antivirales orales indefinidamente.

Rebote virológico

En estos casos, dada la importancia de modificar el tratamiento antes de que se produzca un elevado aumento de la replicación viral y/o de la ALT, la estrategia más eficaz es asociar un análogo de nucleós(t)ido sin resistencia cruzada:

- Ante la aparición de resistencia frente a LAM, la sustitución por TDF es de similar eficacia que su asociación.
- En el caso de TVD, se debe asociar TDF aunque la seguridad a largo plazo de esta combinación no se conoce.
- Si aparece resistencia a ADF, debemos cambiar a TDF y estudiar la mutación presente, en función de la cual añadiremos un análogo de nucleósido u otro. Si no puede realizarse el estudio, se recomienda asociar ETV.
- En el caso de resistencia a ETV, se debe asociar TDF.
- La combinación ETV + TDF es la que se utiliza en el caso de resistencia a múltiples tratamientos.

No se recomienda el uso de terapia combinada en pacientes sin tratamiento previo, ya que, a pesar de que la inhibición de la replicación viral sea más intensa, no se obtiene un incremento en la respuesta.

3. CASO CLÍNICO

Motivo del ingreso

Paciente que acude a urgencias derivado desde su centro de salud por cuadro de hematemesis. Tras realización de gastroscopia que evidencia hemorragia digestiva alta (HDA) secundaria a varices esofágicas, ingresa a cargo del Servicio de Digestivo. Al ingreso el paciente refiere náuseas, se encuentra consciente, orientado, afebril y eupneico. En la exploración destaca abdomen blando, deprimible y doloroso de forma difusa a la palpación. Se solicita analítica que manifiesta leucocitosis ($18.6 \times 10^3/uL$), anemia (Hb 11.5 g/dL, hematocrito 34,8%) y glucemia basal elevada (267 mg/dl) como datos más significativos.

Antecedentes personales

Paciente varón de 46 años, sin alergias conocidas, microlitiasis biliar y Diabetes Mellitus tipo 2 en tratamiento con antidiabéticos orales (metformina y repaglinida). Diagnosticado de hepatitis B en 2004 y en tratamiento con lamivudina desde 2008 por presencia de elevada carga viral ($1050 \times 10^3 U/ml - \log 6.02$) y signos de daño citopático. Datos serológicos: HBsAg positivo, HBeAg positivo, IgM negativa. Diagnosticado en 2010 de cirrosis hepática con hipertensión portal secundaria a hepatopatía crónica por VHB.

Evolución clínica y tratamiento

Al ingreso, tras la administración de un bolo de somatostatina de 0.5 mg en endoscopias, se instaura el siguiente tratamiento: 1500 cc de suero glucosalino/24h, 6 mg de somatostatina IV/12h, ceftriaxona 1g IV/24h, pantoprazol 40 mg IV/8h, insulina SC, haloperidol IV si agitación y metoclopramida IV/8h.

En las 48 horas posteriores el paciente presenta hiperpotasemia importante (K^+ =7.5 mmol/L) no sintomática, posiblemente secundaria a la hiperglucemia, y que consigue corregirse sin incidencias. El paciente se encuentra taquicárdico. Se trasfunde un concentrado de hematíes consiguiendo disminuir la frecuencia cardiaca y la hipertensión portal. Durante este período, se disminuye la dosis de somatostatina a 3 mg/12h.

A lo largo del tercer día, el paciente se encuentra somnoliento y presenta signos de encefalopatía grado dos, por lo que se le prescribe paromomicina 30ml/6h y se instaura pauta con enemas de lactulosa.

A partir del cuarto día tiene lugar una restricción de volumen, suspendiéndose la sueroterapia. Se recomienda reintroducir la pauta de sueros solamente en caso de nuevo sangrado con hipotensión arterial.

Durante el sexto día de ingreso, se realiza analítica de control que refleja alta carga viral para el VHB (27839×10^3 UI/ml) y una función renal disminuida ($Cl_{CR} = 67.08$ ml/min). El paciente comienza a tolerar la vía oral, se administran las últimas dosis de ceftriaxona y somatostatina, y se reintroduce medicación antidiabética domiciliaria, prescribiendo entecavir 0.5 mg/día por sospecha de resistencia a lamivudina. En días posteriores, se aumenta la dosis de entecavir a 1 mg/día por normalización de la función renal. En el octavo día de tratamiento se suspenden los antidiabéticos orales por mal control de la glucemia, reintroduciéndose el tratamiento con insulina.

En el día diecinueve, tras resultado endoscópico favorable, el paciente se encuentra estable, asintomático, afebril, sin signos de sangrado y con mejor control glucémico, por lo que se le da el alta con la siguiente medicación: propranolol 10 mg/8h, espironolactona 50 mg/24h, pantoprazol 40 mg/24h, paromomicina 15 ml/8h, fitomenadiona 1 amp/2días, lactitol si precisa, entecavir 1mg/24h, insulinas y hierro c/24h. Debido a la descompensación glucémica que ha tenido el paciente durante el ingreso, se recomienda su seguimiento por parte de la consulta de endocrino.

Discusión

Ante la aparición de hemorragia por rotura de varices esofágicas debe iniciarse tratamiento farmacológico lo antes posible. El uso de fármacos vasoactivos como somatostatina, octreótido y terlipresina han demostrado eficacia al producir una

vasoconstricción esplácnica con disminución del flujo portal aferente. La acción de la somatostatina parece ser superior a la del octreótido, el cual ha sido relegado como fármaco de segunda elección. Para somatostatina, las guías de práctica clínica recomiendan una dosis de carga de 250 mcg seguida de una infusión de 250 mcg/h (6 mg/ 24h) que puede incrementarse a 500 mcg/h (12 mg/24h) si persiste la hemorragia. La duración total de la perfusión ha de ser de 5 días. En el caso que estamos analizando se mantienen estas pautas, salvo la dosis de carga y el tiempo de perfusión que se encuentran incrementados¹².

Con respecto a la sueroterapia, en aquellos pacientes con hemorragia digestiva secundaria a varices esofágicas, es conveniente controlar la cantidad de volumen a administrar, ya que puede producirse un nuevo episodio de sangrado por rotura varicosa. Por otro lado, no es recomendable emplear como diluyentes para somatostatina soluciones glucosadas, ya que dicho fármaco produce alteraciones en la regulación de la glucemia. El diluyente de elección es suero fisiológico¹³.

El principal objetivo del tratamiento farmacológico con inhibidores de la bomba de protones en la hemorragia digestiva alta es la inhibición de la secreción ácida gástrica, manteniendo un pH por encima de 6 para favorecer la estabilidad de los mecanismos hemostáticos. La pauta recomendada consiste en la administración de un bolo de 80 mg de omeprazol o pantoprazol seguida de una perfusión continua de 8 mg/h durante 72 horas¹². En nuestro caso, y a diferencia de lo que ocurre en la hemorragia no varicosa, no hay evidencias que demuestren beneficios con el uso de dicha pauta.

La hemorragia varicosa aguda a menudo se acompaña de infección bacteriana, debido a translocación intestinal y trastornos de la motilidad que pueden dar lugar al desarrollo de peritonitis. La profilaxis antibiótica ha demostrado mejorar la supervivencia, convirtiéndose en una práctica habitual. Según las guías de práctica clínica, la pauta preferente es norfloxacino 400 mg cada 12 horas vía oral. En los casos en los que no sea posible esta vía o se requiera un efecto sistémico, como ocurre en el paciente que nos ocupa, una cefalosporina de tercera generación es la terapia de elección¹⁴.

En el tratamiento de la encefalopatía hepática se utilizan disacáridos no absorbibles, que mediante el cambio en el pH local del colon y en la propia flora descienden la producción y absorción de amonio. Se dispone de lactulosa y lactitol en forma de enemas y por vía oral. Asociados a ellos, se emplean antibióticos escasamente absorbibles como la neomicina o la paromomicina, que destruyen las bacterias proteolíticas y disminuyen la producción de derivados nitrogenados¹⁵. Siguiendo estas pautas, tras manifestar signos de encefalopatía, al paciente se le prescribe paromomicina junto con una pauta de enemas de lactulosa durante el ingreso, continuando el tratamiento vía oral al alta.

En las analíticas de control realizadas durante el ingreso, el paciente presenta una elevada carga viral del VHB. Al descartar que la misma se deba a una falta de adherencia gracias al seguimiento farmacoterapéutico que se le realiza al paciente en el Servicio de Farmacia cuando recoge mensualmente la medicación,

se sospecha la aparición de cepas resistentes a lamivudina y se decide el cambio de terapia antiviral a entecavir. Debido a que el paciente presenta inicialmente una función renal disminuida (ClCr 67,08 ml/min.), se pauta entecavir a dosis de 0,5 mg cada 24 horas. Posteriormente, tras la normalización de los parámetros renales, esta dosis asciende a 1 mg por día. Sin embargo, según especificaciones recogidas en ficha técnica, la dosis adecuada para pacientes con resistencia previa a lamivudina y aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml/min., es de 1 mg una vez al día sin necesidad de ajustes previos¹⁶.

Al alta, se prescribe propranolol 10 mg como medida profiláctica tras el episodio de sangrado inicial. Los betabloqueantes no selectivos, tales como propranolol y nadolol reducen el gasto cardíaco, el flujo arterial aferente y en consecuencia el flujo venoso y la presión portal. En los pacientes portadores de cirrosis con varices esofágicas, ambos fármacos han demostrado disminuir aproximadamente en un 50% el riesgo de nuevo sangrado, reduciendo la mortalidad. Así mismo, la combinación de isosorbida 5-mononitrato con beta-bloqueantes no selectivos ha demostrado tener efectos aditivos para reducir la presión portal, incluso en aquellos pacientes que no responden a los beta-bloqueantes en monoterapia. No obstante, los potenciales efectos adversos a nivel de la función renal, hacen de esta combinación una terapia controvertida¹⁴.

4. BIBLIOGRAFÍA:

1. Hepatitis B aguda. Guías Clínicas Fisterra. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/hepatitis-b-aguda/> [Acceso Febrero 2013]
2. Deming P. Viral Hepatitis. En: Dapiro J.T, Talbert R.L, Yee G.C, Matzke G.R, Wells B.G, Posey L.M, editores. Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach. Seventh edition. Mc Graw Hill Medical; 2008. p. 675-691.
3. Hepatitis B. El virus, técnicas de diagnóstico, epidemiología, enfermedad y sus posibilidades evolutivas. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. An Pediatr 2003; 58(5):478-81.
4. Sociedad Española Médicos Generales y de Familia (sede Web). Orientaciones para un mejor manejo de la Hepatitis B en España. Grupo de Estudio de la Hepatitis B (GesHeB). Disponible en: http://www.semg.es/doc/documentos_SEMG/concenso_HepatitisB.pdf
5. Marcadores de hepatitis. Guías Clínicas Fisterra. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/marcadores-hepatitis/> [Acceso Febrero 2013]
6. Buti M, et al. Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2012). Gastroenterol Hepatol. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2012.04.006>.
7. Hepatitis B crónica. Guías Clínicas Fisterra. Disponible en: www.fisterra.com/guias-clinicas/hepatitis-b-cronica/ [Acceso Febrero 2013]
8. Organización Mundial de la Salud (sede Web). Ginebra: OMS [Acceso Febrero 2013]. Hepatitis B. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/es/index.html>

9. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [sede web]. Ficha técnica Roferon A. [Acceso Marzo 2013]. disponible en <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62999&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
10. Agencia Europea del Medicamento (EMA) [sede web]. Ficha técnica Pegasys. [Acceso Febrero 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000419/WC500051737.pdf.¹⁰Acces Pharmacy [sede Web]. Deming P. Viral
11. Hepatitis (Acceso Febrero 2013) Disponible en: <http://accesspharmacy.com/content.aspx?aid=7979809>
12. Hemorragia+digestiva+alta+(HDA.pdf [Internet]. [Acceso Febrero de 2013]. Disponible en: [http://xa.yimg.com/kq/groups/19185226/2042479664/name/hemorragia+digestiva+alta+\(HDA.pdf](http://xa.yimg.com/kq/groups/19185226/2042479664/name/hemorragia+digestiva+alta+(HDA.pdf))
13. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [sede web]. Ficha técnica Somatosatrina. (Acceso Febrero 2013). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=63320&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf> .
14. WGO Practice Guidelines - 18_treatment_e_varices_es.pdf [Internet]. [Acceso Febrero de 2013]. Disponible en: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/es/pdf/guidelines/18_treatment_e_varices_es.pdf.
15. Microsoft Word - 81.ENCEFALOPATIA HEPTICA.doc - Encefalopatía hepática.pdf [Internet]. [Acceso Febrero 2013]. Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/PUBLICACIONES/Libro%20electronico%20de%20temas%20de%20Urgencia/5.Digestivas%20y%20Quirurgicas/Encefalopatia%20hepatica.pdf>
16. Agencia Europea del Medicamento (EMA) [sede web]. Ficha técnica Baraclude. [Acceso Febrero 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000623/WC500051984.pdf

