

# FARMACIA CLÍNICA Y TERAPÉUTICA

RESIDENTES DE FARMACIA HOSPITALARIA  
DE CASTILLA-LA MANCHA

## TOMO I El farmacéutico hospitalario en Cuidados Intensivos

**Coordinadores:**

Esther Domingo Chiva  
Ismael Pérez Alpuente  
Ana Valladolid Walsh

Servicio de Farmacia  
Gerencia de Atención Integrada de Albacete



Declarado de Interés  
Científico Sanitario

**Contenidos del Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete**

**Edita: Ismael Pérez Alpuente**

**Diseño y maquetación: Elena Mansilla Lozano, periodista GAI Albacete**

**ISBN: 978-84-09-29825-9**

**Depósito legal: Servicio de Farmacia**

# ÍNDICE DE CONTENIDOS

|  |           |
|--|-----------|
| <b>PRÓLOGO.....</b>  | <b>5</b>  |
| <b>1. ALTERACIONES FARMACOCINÉTICAS EN EL PACIENTE CRÍTICO. IMPLICACIONES EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.....</b>                           | <b>7</b>  |
| AUTORES: ABRAHAM SÁNCHEZ CADENA, JUANA MARÍA ROMERA GARCÍA, BELÉN MAYO CANALEJO, ELIDA VILA TORRES, ESTHER DOMINGO CHIVA.                    |           |
| HOSPITAL GENERAL DE CIUDAD REAL.   |           |
| <b>2. TÉCNICAS DE DEPURACIÓN EXTRARENALES. IMPLICACIONES EN EL MANEJO DE ANTIMICROBIANOS.....</b>  | <b>20</b> |
| AUTORES: ISMAEL PÉREZ ALPUENTE, SONIA RUIZ SÁNCHEZ, JUAN MANUEL COLLADO SANZ, REBECA ALDAZ FRANCÉS, ESTHER DOMINGO CHIVA.                    |           |
| COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE ALBACETE.   |           |
| <b>3. SEPSIS GRAVE Y SHOCK SÉPTICO.....</b>  | <b>33</b> |
| AUTORES: BEATRIZ DE LA CALLE RIAGUAS, PEDRO GÓMEZ ESPINOSA, CARLOTA ROMERO MARTÍN, FRANCISCO JAVIER JULIÁ LUNA, BEATRIZ GARCÍA ESTEBAN.      |           |
| HOSPITAL GENERAL NUESTRA SEÑORA DEL PRADO. TALAVERA DE LA REINA  |           |
| <b>4. SEDOANALGESIA EN EL PACIENTE CRÍTICO.....</b>  | <b>48</b> |
| AUTORES: SARA DONAIRE MARTÍNEZ, BÁRBARA ANGUITA MONTENEGRO, MARÍA LUQUE JIMÉNEZ, MARÍA TERESA FRANCO SERENO. MARÍA CARMEN ESPINOSA GONZÁLEZ. |           |
| HOSPITAL GENERAL DE CIUDAD REAL.   |           |
| <b>5. NUTRICIÓN EN EL PACIENTE CRÍTICO.....</b>  | <b>59</b> |
| AUTORES: INMACULADA MARTÍN NIÑO, ANDREA PORTELA SOTELO, JAIME FERNÁNDEZ-BRAVO RODRIGO, GEMA MARCOS PÉREZ, ANA VALLADOLID WALSH.              |           |
| HOSPITAL VIRGEN DE LA LUZ. CUENCA  |           |

**6. DELIRIO EN EL PACIENTE CRÍTICO.....73**

AUTORES: MARÍA LAVANDEIRA PÉREZ, ELVIRA MARTÍNEZ RUÍZ, GEMA CASARRUBIOS LÁZARO, ISMAEL PÉREZ ALPUENTE, MARÍA TERESA PÉREZ MAROTO.

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE GUADALAJARA

**7. TRATAMIENTO DE LA NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA.....86**

AUTORES: ANA DOMÍNGUEZ BARAHONA, SILVIA GONZÁLEZ SUÁREZ, RAÚL LÓPEZ ÁLVAREZ, MANUEL ALBERTO TOLEDO SAVIA, MARTA FERNÁNDEZ ARÉVALO.

HOSPITAL VIRGEN DE LA SALUD DE TOLEDO

**8. PREVENCIÓN DE ÚLCERAS POR ESTRÉS EN EL PACIENTE CRÍTICO.....99**

AUTORES: SONIA RUIZ SÁNCHEZ, CRISTINA DEL POZO CARLAVILLA, BELÉN SERNA SERRANO, ISMAEL PÉREZ ALPUENTE, SERGIO PLATA PANIAGUA.

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE ALBACETE

**9. ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN EN EL PACIENTE CRÍTICO.....107**

AUTORES: CLARA NOTARIO DONGIL, ADRIÁN PÉREZ FÁCILA, MARÍA CARMEN CONDE GARCÍA, ESTHER DOMINGO CHIVA, ANA VALLADOLID WALSH.

HOSPITAL GENERAL LA MANCHA CENTRO. ALCÁZAR DE SAN JUAN

**10. CONCILIACIÓN DE LA MEDICACIÓN EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS. ....120**

AUTORES: INÉS MENDOZA ACOSTA, ÁNGEL YUSTE GUTIÉRREZ, PATRICIA TARDAGUILLA MOLINA, CLARA DEAN BAHONA, MARÍA BLANCO CRESPO.

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GUADALAJARA

# FARMACIA CLÍNICA Y TERAPÉUTICA

## TOMO I: EL FARMACÉUTICO HOSPITALARIO EN CUIDADOS INTENSIVOS.

### PRÓLOGO

**MARTA VALERA RUBIO**

**FACULTATIVO ESPECIALISTA EN FARMACIA HOSPITALARIA**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA, SEVILLA**

**COORDINADORA GRUPO DE TRABAJO FARMIC – FARMACÉUTICOS DE MEDICINA INTENSIVA Y CUIDADOS CRÍTICOS – SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA**

Las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) proporcionan el cuidado y manejo de los pacientes hospitalizados críticamente enfermos lo que ya indica la alta complejidad de los problemas de salud que se presentan en dichas áreas. Las UCIs han ido incorporando progresivamente miembros de distintas especialidades a sus equipos de trabajo para abordar más eficazmente la difícil terapia que este tipo de pacientes necesita. En países como Estados Unidos o Australia no es extraño encontrar farmacéuticos clínicos dentro de estos equipos multidisciplinarios en los que también se encuentran fisioterapeutas, dietistas o psicólogos clínicos. Sin embargo, actualmente en España la presencia del farmacéutico de hospital en los equipos multidisciplinarios de UCI está implantada aún de forma muy heterogénea si comparamos los diferentes hospitales de distintas comunidades autónomas.

En general, podemos afirmar que en la última década el avance en cuanto a la integración del farmacéutico en distintas áreas de hospitalización ha sido claramente relevante. No obstante, una de las últimas unidades en las que ha ido progresando este papel clínico del farmacéutico ha sido la de cuidados intensivos debido a varios factores que dificultaban esta labor y que con el tiempo se han ido solventando.

Actualmente ya contamos con programas informáticos de prescripción electrónica asistida adaptados a los tratamientos propios de estos pacientes lo que ha ido facilitando enormemente el acceso a la validación farmacéutica. Conjuntamente, la amplia oferta formativa que se ha ido desarrollando en los últimos años acerca de aspectos concretos relativos a estos pacientes está concediendo al farmacéutico el conocimiento y la seguridad necesarios para otorgar valor añadido al manejo farmacoterapéutico global del paciente crítico.

El farmacéutico es capaz de brindar un asesoramiento único sobre el uso de fármacos que suponen la piedra angular del tratamiento en UCI. La administración y ajuste de dosis de los medicamentos, además de otros aspectos en los que también puede actuar el farmacéutico como el correcto soporte nutricional, pueden influir considerablemente en los resultados en salud.

Está ampliamente demostrado que el papel desarrollado por el farmacéutico en UCI está asociado a una reducción de eventos adversos producidos por fármacos y a la mejoría clínica del paciente. Incluso se ha demostrado que es capaz de reducir el tiempo de estancia en UCI y hasta el porcentaje de mortalidad a través de sus intervenciones.

De ahí la importancia de conocer qué supone para nuestras intervenciones farmacéuticas cada aspecto de la situación clínica diaria en la que se encuentra el paciente: si está sometido ventilación mecánica, a terapias de depuración extracorpórea, el estado de inestabilidad hemodinámica, el nivel de sedación, el estado de estrés metabólico y desnutrición, etc...

Para ello, es imprescindible que desde las sociedades científicas se apoye la producción de herramientas como la del libro que aquí se presenta, para ampliar los conocimientos necesarios para ejercer este rol en UCI con la mayor efectividad posible. Es de alabar este tipo de iniciativas que, aunque enfocadas inicialmente a la formación de los residentes de farmacia hospitalaria, no dejan de ser de tremenda utilidad para todos los facultativos de nuestra especialidad para lograr con éxito nuestra integración en los equipos multidisciplinares de las UCIs de nuestros hospitales potenciando así nuestro papel y en definitiva mejorando la calidad del manejo terapéutico del paciente crítico.

# 1. ALTERACIONES FARMACOCINÉTICAS EN EL PACIENTE CRÍTICO. IMPLICACIONES EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

AUTORES: ABRAHAM SÁNCHEZ CADENA, JUANA MARÍA ROMERA GARCÍA, BELÉN MAYO CANALEJO, ELIDA VILA TORRES, ESTHER DOMINGO CHIVA. HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CIUDAD REAL.

## 1. INTRODUCCIÓN

En las fases pre-clínicas de un ensayo clínico, in vitro o in vivo con animales, se evalúan las propiedades toxicológicas de los medicamentos y posteriormente en los ensayos clínicos la eficacia, quedando establecidas las frecuencias de administración y dosis que van a ser administradas después en la práctica clínica. Los pacientes críticos pueden presentar una serie de características fisiopatológicas (tabla 1), que podrían condicionar en su conjunto parámetros farmacocinéticos como el volumen de distribución (Vd), el aclaramiento (Cl) y/o la unión a proteínas plasmáticas, comprometiendo de esta forma el resultado terapéutico. Por tanto estas dosis predefinidas en los ensayos clínicos podrían no ser suficiente o por el contrario alcanzar niveles tóxicos en el paciente crítico, adquiriendo la monitorización farmacocinética un papel fundamental en este grupo de pacientes .

Tabla 1: factores fisiopatológicos e iatrogénicos que podrían condicionar la farmacocinética de determinados medicamentos.

### **FACTORES FISIOPATOLÓGICOS:**

|   |
|---|
| <b>Sepsis severa o shock septic</b>                             |
| <b>Hipoalbuminemia</b>  |
| <b>Derrames abdominales, torácicos o pericárdicos</b>           |
| <b>Leucemia</b>   |
| <b>Grandes quemados</b>   |
| <b>Traumatismo cerebral</b>                                     |
| <b><u>FACTORES IATROGÉNICOS</u></b>                             |
| <b>Sobrecarga de fluidos</b>                                    |
| <b>Terapia renal sustitutiva</b>                                |
| <b>Uso de drogas vasoactivas (noradrenalina, dobutamina...)</b> |

Por todo lo anterior, fármacos con estrecho margen terapéutico que históricamente han requerido de monitorización farmacocinética para un adecuado ajuste posológico han mostrado una mayor variabilidad en sus concentraciones plasmáticas en los pacientes críticos, como por ejemplo: antiepilépticos como el ácido valpróico y la fenitoína ambos condicionados principalmente por una mayor variabilidad en la unión a proteínas plasmáticas, o uno de los grupos terapéuticos más empleados en las unidades de cuidados intensivos, en torno al 70 % de los pacientes ingresados, y en el que más valor ha ido adquiriendo la farmacocinética clínica en los últimos años, el grupo de los antimicrobianos (figura 1).

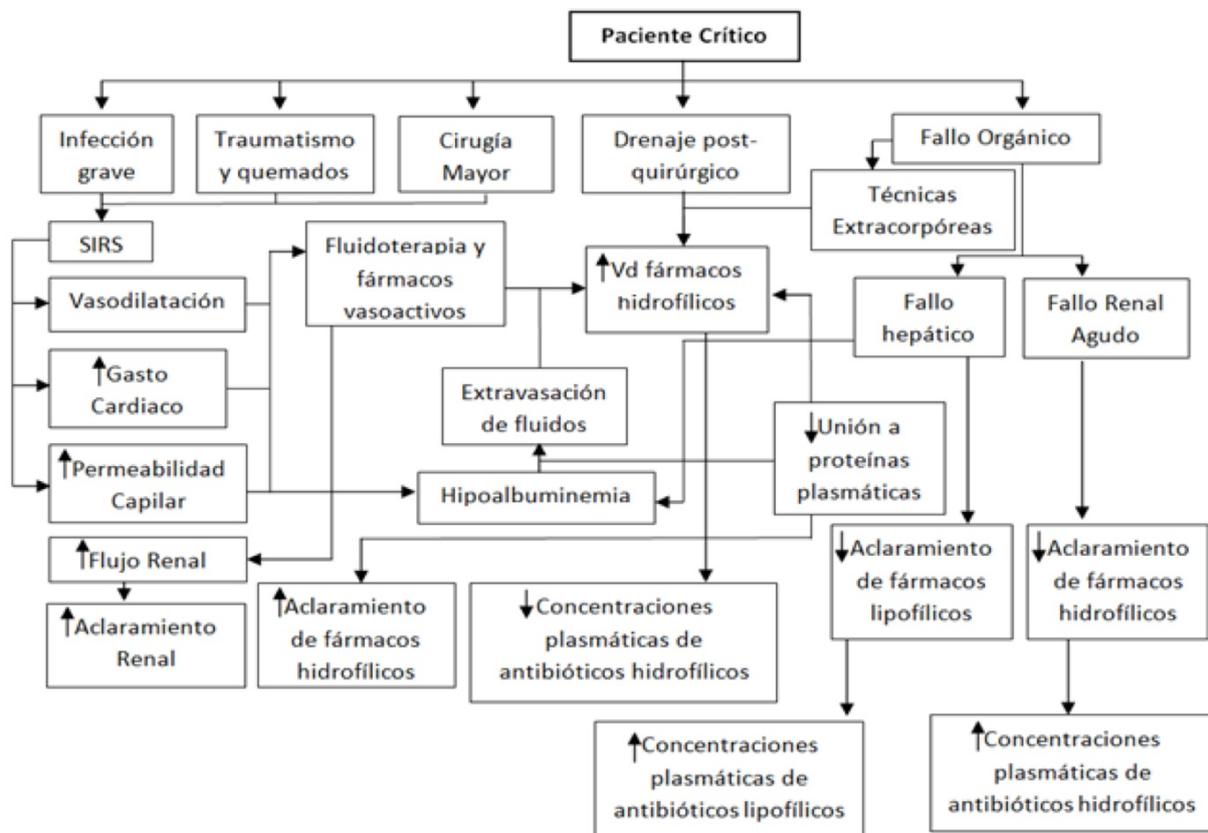


Figura 1: Parámetros farmacocinéticos alterados en el paciente crítico según situación fisiopatológica y propiedades fisicoquímicas del antimicrobiano. Figura adaptada de (Stijn et al) <sup>5</sup>.

La escasa innovación científica en este grupo farmacológico sumado a la aparición de microorganismos con perfiles de multirresistencia, han sido el motivo principal por el que se han realizado estudios farmacocinéticos que tienen como principal objetivo la optimización del tratamiento antibiótico estableciendo las pautas posológicas más adecuadas a las diferentes situaciones fisiopatológicas, agentes etiológicos aislados y perfil farmacocinético del antimicrobiano en cuestión, surgiendo así el concepto tan globalmente extendido de los modelos PK/PD (*PharmacoKinetic/PharmacoDinamic*), figura 2:

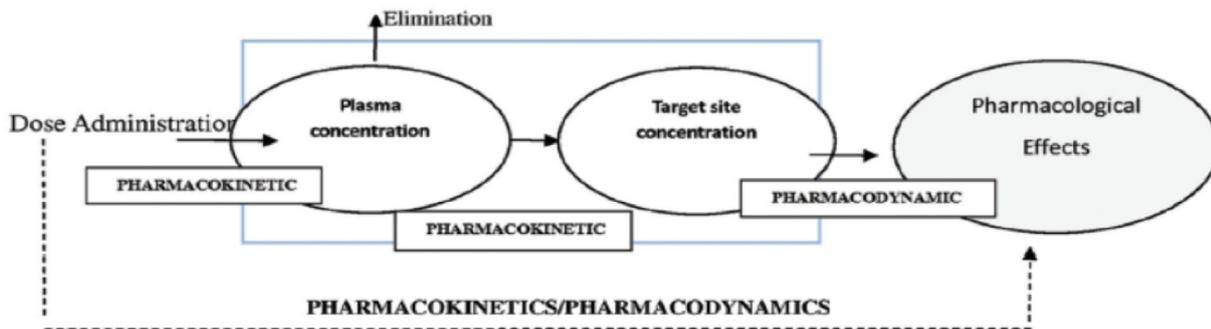
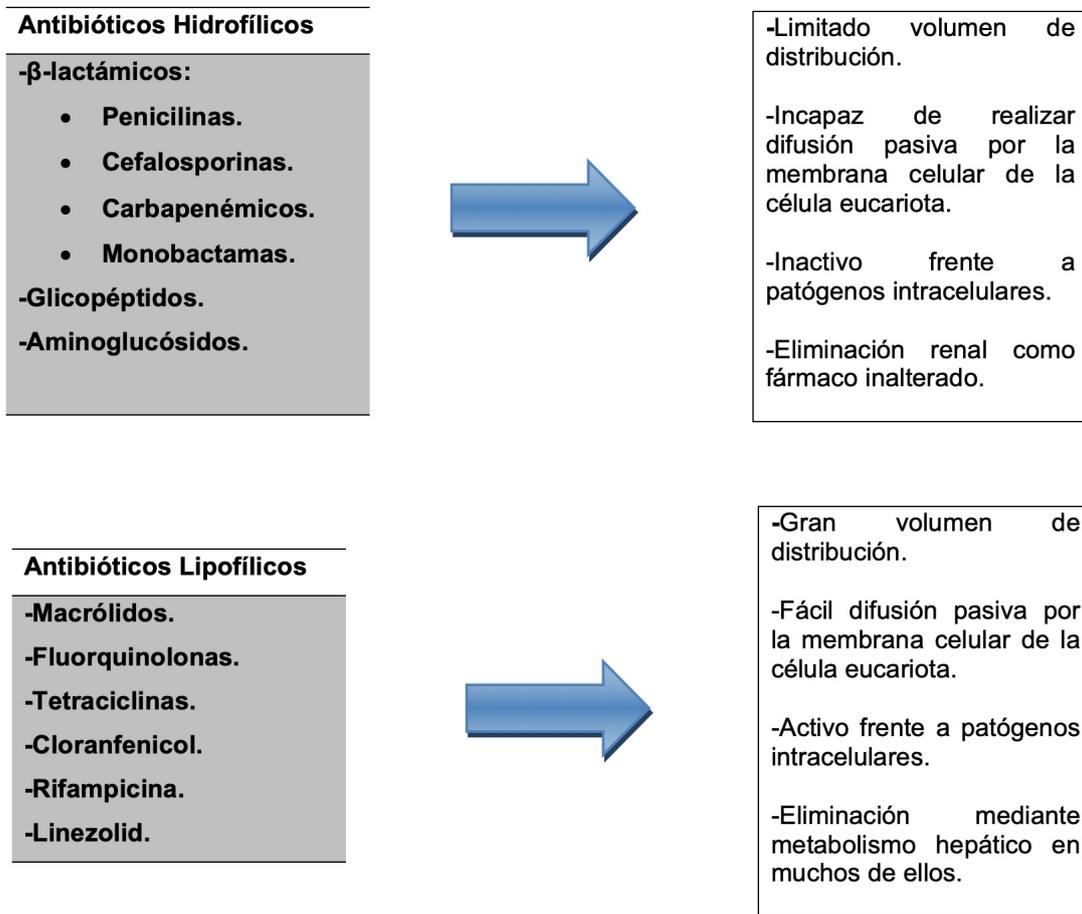


Figura 2: Esquema general del proceso ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción)<sup>6</sup>.

En base a estos modelos PK/PD los antibióticos se pueden clasificar en 3 categorías que definen su eficacia:

1. **Tiempo-dependiente:** son aquellos antibióticos cuya eficacia está relacionada con el tiempo que se mantienen sus concentraciones por encima de la concentración mínima inhibitoria. El índice PK/PD %T>CMI (tiempo por encima de la CMI), es decir, maximizar el tiempo de exposición, es el mejor predictor de su eficacia. Un ejemplo de este grupo son los betalactámicos que requieren un %T>CMI > 40-50%.
2. **Concentración-dependiente:** son aquellos antibióticos cuya eficacia está relacionada con la ratio C<sub>max</sub> (concentración máxima) con respecto a la CMI, es decir, alcanzar concentraciones C<sub>max</sub> elevadas y posteriormente eliminar el antibiótico para minimizar la toxicidad. Un ejemplo de este grupo son los aminoglucósidos que requieren una ratio C<sub>max</sub>/CMI > 10-12.
3. **Concentración-dependiente con dependencia del tiempo:** son aquellos antibióticos cuya eficacia está relacionada con la ratio AUC/CMI. Un ejemplo de este grupo son las quinolonas que requieren un AUC/CMI > 25-35 o vancomicina con un AUC/CMI > 400.

A su vez esta clasificación se ha basado en las propiedades fisicoquímicas de los diferentes grupos de antimicrobianos que condicionan directamente su farmacocinética <sup>6</sup> (Figura 3):



En el caso de los antibióticos tiempo dependientes, como los betalactámicos, el objetivo terapéutico del %T>CMI > 40-50% ha sido cuestionado y calificado de insuficiente en el paciente crítico por algunos estudios. Estos estudios establecen como objetivo terapéutico en este grupo de población un %T>CMI= 100%, proponiéndose además pautas posológicas alternativas, hasta la fecha menos habituales, como son las perfusiones continuas y las perfusiones extendidas, ambas limitadas a la estabilidad a temperatura ambiente de las diluciones empleadas .

## 2. FARMACOCINÉTICA DE AMINOGLUCÓSIDOS

### 2.1. DISTRIBUCIÓN

Como ya se menciona anteriormente en la figura 3, la naturaleza hidrofílica de los aminoglucósidos limita su distribución a fluidos extracelulares como el plasma, líquido sinovial, pleural, ascítico,

pericárdico... así como a tejidos bien perfundidos como riñón, hígado y pulmones sin alcanzar concentraciones efectivas en líquido cerebroespinal.

Estos no se unen de forma importante a las proteínas plasmáticas (<30%), por lo que su volumen aparente de distribución en el caso de los pacientes críticos se sitúa en torno a 0,4 (L/Kg) .

## 2.2. ELIMINACIÓN

Se eliminan principalmente por filtración glomerular, por lo que es necesario el cálculo del aclaramiento de creatinina (ClCr). Hay varias fórmulas establecidas para el cálculo del ClCr en base a las características fisiopatológicas del paciente cuando no es posible realizarlo a partir de la recogida de orina de 24 h. Las más empleadas son:

- **Cockcroft-Gault (no obesos):**

$$\text{ClCr (ml/min)} = \frac{(140 - \text{edad (a)}) \times \text{Peso (Kg)}}{72 \times \text{Crs (mg/dl)}} \times F$$

Siendo F igual a 1 en hombres y 0,85 en mujeres. Crs= Creatinina sérica.

También se puede utilizar la fórmula MDRD, aunque en la práctica habitual es menos empleada.

- **Salazar-Corcoran (obesos):**

$$\text{ClCr (hombres) (ml/min)} = [137 - \text{Edad}] \times [0,285 \times \text{Peso}] + (12,1 \times H) : (51 \times \text{SCr})$$

$$\text{ClCr (mujeres)(ml/min)} = [146 - \text{Edad}] \times [0,287 \times \text{Peso}] + (9,74 \times H) : (60 \times \text{SCr})$$

Siendo H la altura en metros, y SCr la creatinina sérica en mg/dl.

## 2.3. DOSIFICACIÓN DE LOS AMINOGLUCÓSIDOS

La dosis inicial de aminoglucósidos en adultos se calcula a partir del peso corporal total del paciente excepto si es obeso (peso superior al 20% del peso ideal) que se recomienda utilizar el peso corporal ajustado o peso de dosificación (PD).

$$\text{PD} = \text{PI} + 0,4 \cdot (\text{Peso total} - \text{PI})$$

El PI (peso ideal) se puede calcular por la fórmula de Devine:

$$\text{PI (varones) (kg)} = 50 + [0,9 (\text{Alt (cm)} - 152)]$$

$$\text{PI (mujeres) (kg)} = 45,5 + [0,9 (\text{Alt (cm)} - 152)]$$

Las dosis habituales por peso en pacientes adultos son :

- **Amikacina:** 15mg/kg/día, pudiendo aumentarse a 25-30mg/kg/día en pacientes críticos con infecciones graves.
- **Gentamicina/Tobramicina:** 5 mg/kg/día cada 24h, pudiendo aumentarse hasta 7 mg/kg/día en pacientes críticos con infecciones graves.

Una vez que conocemos la dosis según el peso del paciente y su función renal debemos seleccionar el intervalo posológico adecuado en función de la estrategia de dosificación empleada (tabla 2 y 3) <sup>10</sup> . En el caso de los aminoglucósidos existen fundamentalmente dos estrategias de dosificación: Dosis única diaria (DUD) o de ampliación de intervalo y dosis múltiple diaria (DMD).

### 2.3.1. DOSIS ÚNICA DIARIA (DUD)

No recomendada de forma rutinaria en las siguientes situaciones clínicas:

- Quemados (superficie quemada >20%)
- Embarazadas
- Insuficiencia hepática grave (ascitis)
- Aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/min (incluye diálisis)

En pacientes con función renal normal la administración en DUD consiste en sumar la dosis recomendada en la pauta en DMD. En los pacientes con insuficiencia renal la pauta es más compleja y habría dos métodos (tabla 2): uno sería disminuir progresivamente la dosis diaria de manera proporcionada al descenso del aclaramiento de creatinina y, además, prolongando el intervalo si el aclaramiento es inferior a 20-30 ml/min, otro método consiste en alargar el intervalo de administración sin modificar la dosis.

Tabla 2: intervalo posológico en la dosificación empírica en dosis única diaria.

| Dosis Reducida |                          | Intervalo alargado |                                 |
|----------------|--------------------------|--------------------|---------------------------------|
| CICr (ml/min)  | Dosis (mg/Kg) cada 24 h* | CICr (ml/min)      | Intervalo de dosificación (h)** |
| >80            | 4                        | >60                | 24                              |
| 50-80          | 3,25                     | 40-60              | 36                              |
| 30-49          | 2,5                      | 20-39              | 48                              |
| <30            | 2                        | <20                | -                               |

\* gentamicina/tobramicina; \*\*Dosis fija de gentamicina/tobramicina a 7 mg/kg y amikacina a 15 mg/kg

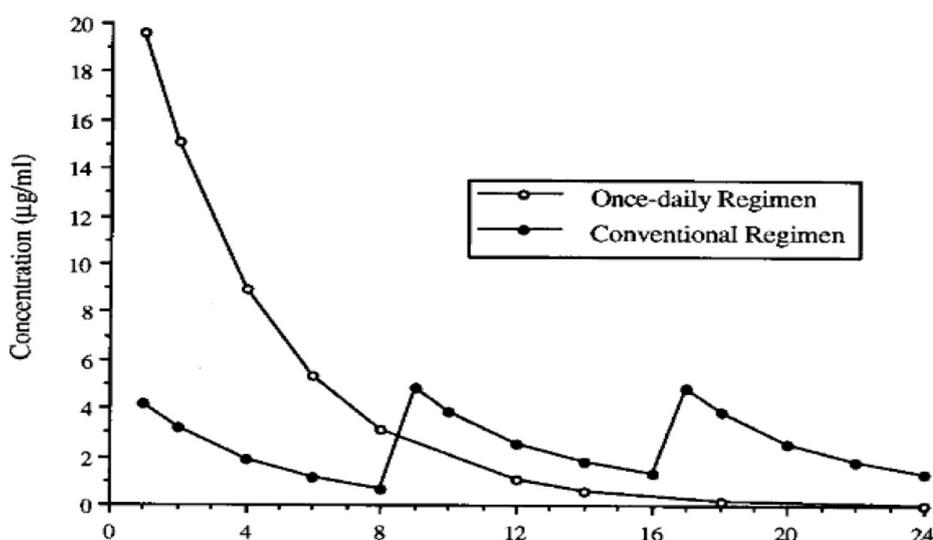
### 2.3.2. DOSIS MÚLTIPLE DIARIA (DMD)

Tabla 3: pauta posológica empírica en dosis múltiple diaria para pacientes con la función renal normal:

| Gentamicina/Tobramicina | Amikacina           |
|-------------------------|---------------------|
| 1,7 mg/kg cada 8 horas  | 7,5 mg/kg cada 12 h |

¿Pero cuál de estas dos estrategias de dosificación sería la más adecuada para alcanzar el objetivo PK/PD de los aminoglucósidos en el paciente crítico?

Desde los años 70 es conocido que la eficacia de los aminoglucósidos depende de alcanzar concentraciones C<sub>max</sub> elevadas, más que de la duración de la exposición. Sin embargo, debido a su nefrotoxicidad, no siempre era posible. A finales de los años 90, Nicolau y col. observaron que con la administración en intervalo extendido (“dosis única diaria o de ampliación de intervalo”), se incrementaba la eficacia disminuyendo la nefrotoxicidad. Al administrar toda la dosis en una única administración al día, se incrementaba el C<sub>max</sub> y por tanto se optimizaba su parámetro PK/PD (C<sub>max</sub>/C<sub>MI</sub>>10) (Figura 4) <sup>11</sup>.



Sin embargo en estudios recientes se ha observado que una buena relación C<sub>max</sub>/C<sub>MI</sub> no siempre es sinónimo de curación clínica si no se mantiene un %T>C<sub>MI</sub>>60%. Estas situaciones se han relacionado con microorganismos con C<sub>MI</sub> elevadas para los aminoglucósidos aislados en pacientes críticos. Por esta situación es conveniente tratar los casos de forma individualizada de acuerdo a la monitorización farmacocinética de las concentraciones plasmáticas para poder alcanzar un equilibrio adecuado de los citados objetivos PK/PD y así obtener un mejor resultado terapéutico.<sup>12</sup>

El intervalo terapéutico de concentraciones objetivo depende principalmente del tipo de infección, ya que la dificultad de acceso al foco determinaría la concentración plasmática alcanzada en el mismo, y forma de dosificación empleada. Además es importante tener en cuenta las CMI de cada centro puesto que CMI elevadas podrían suponer fracasos terapéuticos si se emplean las dosis convencionales, y más aún si se trata de infecciones con focos de difícil acceso para los aminoglucósidos como podría ser el caso de una neumonía<sup>13</sup>.

Los diferentes intervalos terapéuticos para las distintas estrategias de dosificación se definen en la siguiente tabla (tabla 4)<sup>10</sup>:

Tabla 4: intervalos terapéuticos de aminoglucósidos según la estrategia de dosificación empleada <sup>13</sup>:

| Gravedad  | Tipo de infección   | Concentración objetivo gentamicina y tobramicina (mg/L) |       | Concentración objetivo de amikacina (mg/L) |        |       |       |
|-----------|---|---|-------|--|--------|-------|-------|
|           |   | DMD   | DUD   | DMD  | DUD    |       |       |
| Graves    | Neumonía Gram neg, shock septic, CMI altas                      | Pico:   | 8-10  | 20-24                                      | Pico:  | 25-30 | 50-60 |
|           |   | Valle:  | 1-2   | <1   | Valle: | 4-8   | <1    |
| Moderadas | Intraabdominal, pélvicas, heridas, osteomielitis, pielonefritis | Pico:   | 6-8   | 16-20                                      | Pico:  | 20-25 | 40-50 |
|           |   | Valle:  | 0,5-1 |  | Valle: | 1-4   |       |

## 2.4. TIEMPOS DE MUESTREO

- **DMD:** extraer la Cmin justo antes de la siguiente dosis. Extraer la Cmax 1 hora tras el inicio de la infusión.
- **DUD:** extraer la Cinter (concentración intermedia) entre las 6 y 14 horas tras la administración ya que en muchas ocasiones se van a obtener concentraciones plasmáticas valle indetectables en el paciente crítico.

A pesar de todo lo anteriormente referenciado, en la actualidad se sigue teniendo una mayor evidencia del impacto de una terapia antimicrobiana adecuada y precoz en la disminución de la mortalidad que un conocimiento sobre el impacto de una dosificación y régimen posológico adecuados en el resultado clínico<sup>14</sup>.

### 3. CASO CLÍNICO

Mujer de 60 años, 80Kg y 163 cm de altura, que ingresa en una unidad de críticos con diagnóstico de shock séptico de origen urológico por cólico nefrítico debido a cálculo ureteral. En el urocultivo se aísla *Klebsiella pneumoniae* (CMI de 2 mcg/ml).

Resumen cronológico de evolución y tratamiento antibiótico más relevante para el caso que se plantea:

| Día | Evolución   | Tratamiento   |
|-----|---|---|
| 1   | Leucopenia, hipotensión, coagulopatía, elevación de procalcitonina (8,01 ng/ml) y PCR (12,3 mg/dL).<br>Temperatura: 38,1°C<br>Fracaso prerrenal en fase poliúrica (en fase de resolución).<br>Creatinina sérica: 1,37 mg/dL<br>Urea: 48 mg/dL<br>Filtrado glomerular estimado (MDRD-4-IDMS): 39 mL/min/1.73 | Tras cirugía urológica se inicia tratamiento con:<br>Amikacina 750 mg/24h<br>Piperacilina-Tazobactam 4 g/8h |
| 2   | Temperatura: 37,2°C<br>Leucocitos: 7.4 miles/ $\mu$ L<br>PCR: 23.6 mg/dl<br>Procalcitonina: 7.07 ng/ml<br>Creatinina sérica: 1,07 mg/dl<br>Urea: 47 mg/dL<br>Filtrado glomerular estimado (MDRD-4-IDMS): 52 mL/min/1.73<br>Concentración valle amikacina: 1,95 mcg/ml                                       | Se decide mantener misma pauta de amikacina por tendencia de mejora de la función renal.                    |

|    |   |  |
|----|---|--|
| 6  | <p>Temperatura: 38.4°C<br/> Leucocitos: 9.6 miles/<math>\mu</math>L<br/> PCR: 11.7 mg/dl<br/> Procalcitonina: 0.59 ng/ml<br/> Creatinina: 0.57 mg/dL<br/> Urea: 47 mg/dL<br/> Diuresis abundante sin diuréticos (3.675 ml/24h). No edemas. Balance hídrico: 455 ml</p>                  | <p>Se sacan hemocultivos y se añade: Vancomicina 1 g/12h y Fluconazol 400 mg/IV/12h.</p>   |
| 9  | <p>Temperatura: 39.5°C (fiebre alta persistente)<br/> Leucocitos: 15 miles/<math>\mu</math>L<br/> PCR: 23,6 mg/dl<br/> Creatinina: 0.39 mg/dL<br/> Urea: 39 mg/dL<br/> Diuresis muy abundante espontánea (7.915 ml). Edemas leves.<br/> Concentración valle amikacina: indetectable</p> | <p>Cambio de pauta posológica: Amikacina 1300mg/IV/24h (ajustada a 20mg/Kg de peso de dosificación: 65 Kg).<br/> Se cambia Piperacilina-Tazobactam por Meropenem 1 g/8h.</p> |
| 11 | <p>Temperatura: 37.4°C<br/> Leucocitos: 13.7 miles/<math>\mu</math>L<br/> PCR: 10.7 mg/dl<br/> Procalcitonina: 0.31 ng/ml<br/> Creatinina: 0.41 mg/dL<br/> Urea: 34 mg/dL<br/> Diuresis: 3.870 ml<br/> Concentración valle amikacina: 0,11 mcg/ml</p>                                   | <p>Cambio de pauta posológica: Amikacina 750 mg/12h</p>  |

Debido a la mejoría clínica y el aparente control de la infección con el tratamiento antibiótico pautado, la paciente recibe el alta de Reanimación el día-16 e ingreso en Urología con antibioterapia: meropenem y vancomicina. Posteriormente, el grupo PASA (Programa de Asesoramiento Antimicrobiano) recomienda desescalar a Ceftriaxona 1 g/24h hasta el control total de la infección. Unos días más tarde se va de alta en estado afebril con Cefuroxima 500 mg/12h vía oral durante 10 días.

**Pregunta:** ¿cuál es la posología de Amikacina más adecuada para esta paciente en base a criterios PK/PD?

El germen responsable de la infección es *klebsiella pneumoniae* susceptible a Amikacina. Se inició el tratamiento con Amikacina en régimen de ampliación de intervalo y tras la individualización farmacocinética del día 11 (método bayesiano) se decidió ajustar a régimen de dosis múltiple. Los índices de eficacia PK/PD estimados en la monitorización en este paciente para ambas pautas fueron los siguientes:

| Pauta         | C <sub>max</sub> /CMI | T>CMI (%) |
|---------------|-----------------------|-----------|
| 1300mg/IV/24h | 21,9                  | 50,8      |
| 750mg/IV/12h  | 14                    | 85        |

En base a estos resultados se decidió mantener el régimen posológico de dosis múltiples ya que a pesar de que en ambos casos se estimaba un C<sub>max</sub>/CMI óptimo (>10), el porcentaje de T>CMI fue superior con esta pauta (>60%). En esta paciente la abundante diuresis llevó a un aclaramiento renal aumentado del fármaco.

#### **Aportación del farmacéutico:**

- **En la monitorización farmacocinética:**

El farmacéutico es un profesional formado en Farmacocinética Clínica. El objetivo principal de la monitorización farmacocinética es la optimización del tratamiento, es decir, seleccionar la pauta posológica que sea más efectiva y segura para cada paciente con el mejor resultado clínico y mínimos efectos adversos. Con todo esto, la finalidad es establecer una pauta individualizada según las necesidades y situación clínica de cada paciente. En el caso de antibióticos, esta optimización debe realizarse teniendo en cuenta parámetros PK/PD.

- **En los grupos de optimización del uso de antimicrobianos (PROA):**

El farmacéutico clínico experto en antimicrobianos tiene un papel muy importante en los programas PROA, incluso en algunas ocasiones asume el papel de líder en la coordinación del equipo multidisciplinar, dependiendo directamente de él funciones tan importantes como:

- Valoración y selección diaria de los pacientes ingresados susceptibles de beneficiarse de una intervención por parte del equipo PROA para la optimización de su tratamiento antimicrobiano intrahospitalario.
- Pacientes en tratamiento con antibióticos de uso restringido a determinadas situaciones clínicas y que quedarían reservados para

dichas situaciones con el objetivo de no favorecer la aparición de resistencias a los mismos (carbapenémicos, nuevos antibióticos, ciertos antifúngicos...).

- Pacientes con tratamiento antibióticos muy prolongados (más de 15 días) no justificados por la indicación terapéutica.
- Coordinar y consensuar criterios de uso con el equipo multidisciplinar de antimicrobianos en situaciones de desabastecimiento.
- Participación en la elaboración de protocolos.
- Seguimiento de indicadores de calidad que reflejen la actividad y resultados obtenidos por el equipo PROA: disminución del consumo de antibióticos de uso restringido.

## BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup>Pea F. Plasma pharmacokinetics of antimicrobial agents in critically ill patients. *Curr Clin Pharmacol* 2013; 8(1):5-12.

<sup>2</sup>Riker RR, Gagnon DJ, Hatton C, May T, Seder DB, Stokem K, Fraser GL. Valproate Protein Binding Is Highly Variable in ICU Patients and Not Predicted by Total Serum Concentrations: A Case Series and Literature Review. *Pharmacotherapy*. 2017 Apr; 37(4):500-508.

<sup>3</sup>Von Winckelmann SL, Spriet I, Willems L. Therapeutic drug monitoring of phenytoin in critically ill patients. *Pharmacotherapy*. 2008 Nov; 28(11):1391-400.

<sup>4</sup>Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302(21):2323-9.

<sup>5</sup>Stijn I. Blot, Federico Pea, Jeffrey Lipman. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient —Concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 77 (2014) 3-11.

<sup>6</sup>Federico Pea, Pierluigi Viale. The Antimicrobial Therapy Puzzle: Could Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationships Be Helpful in Addressing the Issue of Appropriate Pneumonia Treatment in Critically Ill Patients? *Clin Infect Dis*. 2006 Jun 15; 42(12):1764-71.

<sup>7</sup>Isabelle K. Delattre, Fabio S. Taccone, Frédérique Jacobs, Maya Hites, Thierry Dugernier, Herbert Spapen, Pierre-François Laterre, Pierre E. Wallemacq, Françoise Van Bambeke & Paul M. Tulken. Optimizing  $\beta$ -

lactams treatment in critically-ill patients using pharmacokinetics/ pharmacodynamics targets: are first conventional doses effective? Review of Anti-infective Therapy 2017, 15:7, 677-688.

<sup>8</sup>J.E.Murphy, K.R. Matthias. Aminoglycosides. J.E.Murphy. Clinical Pharmacokinetics. 6ª edición. New Zealand: Project Manager; 2017. 123-146.

<sup>9</sup>The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0, 2020. Disponible en: <http://www.eucast.org>

<sup>10</sup>J. Molina, E. Cordero, J. Palomino, J. Pachón. Aminoglucósidos y polimixinas. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica 2009; 27(3): 178-188.

<sup>11</sup>David P. Nicolau, Collin D. Freeman, Paul P. Belliveau, Charles H. Nightingale, Jack W. Ross, Richard Quintiliani. Experience with a Once-Daily Aminoglycoside Program Administered to 2.184 Adult Patients.

<sup>12</sup>Hinojal Zazo, Ana Martín-Suárez, José M. Lanao. Evaluating amikacin dosage regimens in intensive care unit patients: A pharmacokinetic/ pharmacodynamic analysis using Monte Carlo simulation. International Journal of Antimicrobial Agents. 2013. 42: 155-160.

<sup>13</sup>B.García. Monitorización de los aminoglucósidos. Grupo Español de Farmacocinética y Farmacogenómica de la SEFH. Manual de Rotación del Residente por la unidad de farmacocinética clínica. 1ª edición. España;2011. 74-82.

<sup>14</sup>Roberts JA, et al. Individualized antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potencial solutions. Lancet Infect Dis 2014; 14:498-509.

## **2. TÉCNICAS DE DEPURACIÓN EXTRARENALES. IMPLICACIÓN EN EL MANEJO DE LOS ANTIMICROBIANOS.**

**AUTORES: ISMAEL PÉREZ ALPUENTE, SONIA RUIZ SANCHEZ, JUAN MANUEL COLLADO SANZ,  
REBECA ALDAZ FRANCÉS, ESTHER DOMINGO CHIVA.  
COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE ALBACETE.**

### **1. INTRODUCCIÓN**

Las técnicas de depuración extrarrenal (TDER) consisten en el proceso de purificación de la sangre del paciente en el contexto de un fallo renal agudo o crónico con la intención de mantener el equilibrio hídrico, electrolítico y de solutos. Estas técnicas se basan en el intercambio de solutos entre dos compartimentos separados por una membrana semipermeable.

Las TDER pueden producir la eliminación acelerada de ciertos fármacos, lo que puede requerir un ajuste en sus pautas posológicas. Esta necesidad se acentúa en el caso de los antibióticos, ya que su efectividad es más complicada de monitorizar.

#### **1.1. INCIDENCIA EN UNIDADES DE CRÍTICOS**

El fracaso renal agudo (FRA) es un problema habitual en los pacientes críticos. Su incidencia se estima entre 200-600 personas por millón de habitantes y año en la población adulta. En estudios referentes a población española la incidencia se sitúa en torno a 209 casos por millón de habitantes y año en la población adulta, datos coincidentes con la media de los países desarrollados<sup>1</sup>. De estos casos, cerca de la mitad corresponden a agudizaciones de pacientes con insuficiencia renal crónica<sup>1,2</sup>.

Un estudio llevado a cabo por la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) en el que participaron 41 servicios de Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs), reportó que la incidencia de FRA era del 5,6%, cifra que se incrementaba hasta el 8,6% cuando se excluían los pacientes coronarios. Además, en un gran porcentaje de pacientes, el FRA desarrollado formaba parte de un síndrome de disfunción multiorgánica. De los pacientes de este estudio, el 38% con FRA recibieron TDER, utilizándose en el 84% de los casos las técnicas de depuración continuas<sup>2</sup>.

## 2. TÉCNICAS TDER

### 2.2. INDICACIÓN DE LAS TDER

La guía internacional del consorcio KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) sobre la enfermedad renal crónica hace referencia a la indicación urgente de comenzar las TDER cuando hay presencia de alguna de las siguientes situaciones y siempre que estas alteraciones no se puedan corregir mediante un tratamiento más conservador<sup>3</sup>:

- **Oliguria (<200 mL de orina cada 12 horas).**
- **Uremia >180 mg/dL (BUN>84 mg/dL; >30 mMol/L).**
- **Anormalidades electrolíticas (como potasemia>6 mEq/L).**
- **Alteraciones severas del equilibrio ácido base.**
- **Sobrecarga de fluidos que podrían comprometer la vida del paciente.**

### 2.2. TIPOS DE TDER

El gran uso de las TDER ha propiciado la aparición de multitud de variantes técnicas. Éstas se pueden clasificar según los principios fisicoquímicos (tipos de mecánica) en los que se basa la separación. A continuación, se detallan los distintos tipos de mecánica y las técnicas basadas en éstas.

#### Tipos de mecánica

**DIFUSIÓN:** Consiste en el transporte pasivo de los solutos a través de una membrana semipermeable debido al gradiente de concentración generado a ambos lados de ésta. Este proceso está regido por la Ley de Fick: la velocidad de difusión de las moléculas por unidad de tiempo (J) es directamente proporcional al coeficiente de difusión (depende de las características de la molécula), la superficie disponible para la difusión, el gradiente de concentración a ambos lados de la membrana e inversamente proporcional al espesor de la membrana.

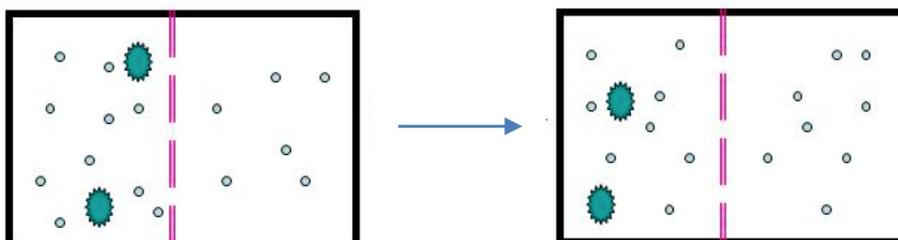


Figura 1. Proceso de difusión<sup>4</sup>.

- **Hemodiálisis continua (HDC):** basada en la difusión, por lo que requiere una extracción del filtrado para mantener el gradiente de concentración durante toda la longitud del filtro. Genera poco ultrafiltrado, por lo que no requiere reposición<sup>2</sup>.

- **Diálisis continua de alto flujo (CHFD):** Es una variante de la hemodiafiltración continua (HDFC), técnica incluida en el siguiente apartado. Utiliza una membrana de alta permeabilidad y una bomba peristáltica, al mismo tiempo que en el compartimento del efluente se hace pasar un líquido de diálisis a contracorriente a un flujo elevado. Esto genera un mecanismo de retrofiltración que consiste en el paso por el extremo distal del filtro de líquido del compartimento del efluente a la sangre. El mecanismo de filtración en el extremo proximal y retrofiltración en el extremo distal permite un control del ultrafiltrado<sup>2</sup>.

**CONVECCIÓN/ULTRAFILTRACIÓN:** Consiste en el paso de solutos arrastrados por un fluido a través de una membrana debido a la diferencia de presión que éste ejerce en un lado de la membrana. La composición del ultrafiltrado depende de las características de la membrana y de la diferencia de presión y contiene parte de los solutos del líquido original, la sangre.

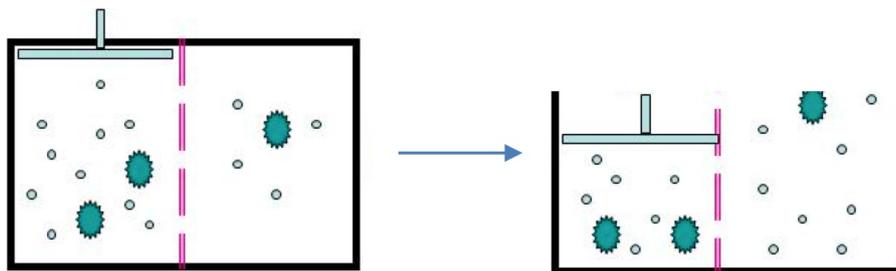


Figura 2. Proceso de convección<sup>4</sup>.

- **Hemofiltración continua (HFC):** Consiste en hacer pasar un flujo de sangre a través de un filtro de alta permeabilidad hidráulica y biocompatibilidad, consiguiendo una depuración convectiva. El gradiente de presión es generado por una bomba peristáltica. El volumen de ultrafiltrado (15-35 ml/min) debe ser repuesto pre o postfiltro para mantener el balance hídrico<sup>2</sup>.

- **Ultrafiltración lenta continua (UFLC):** Se utiliza cuando se busca una extracción lenta. El ultrafiltrado es escaso, de 2-5 ml/min y por tanto no requiere reposición<sup>2</sup>.

- **Hemofiltración continúa de alto volumen (HVHF):** Es una variante de la HFC que requiere filtros más grandes y genera volúmenes de ultrafiltrado más elevados. Utiliza mayores flujos de sangre (35 ml/kg/h, cifra a partir de la cual se habla de “alto volumen” en convección)<sup>2</sup>.

- **Hemodiafiltración continua (HDFC):** basada en la combinación de UFLC y HDC, con una membrana de alta permeabilidad hidráulica. Combina tanto el mecanismo de difusión como el de convección. Presenta flujos bajos<sup>2</sup>.

**ADSORCIÓN:** Se fundamenta en la unión de algunos de los solutos de la sangre a la membrana depuradora. Es un proceso que depende del tamaño de la molécula y del tamaño del poro.

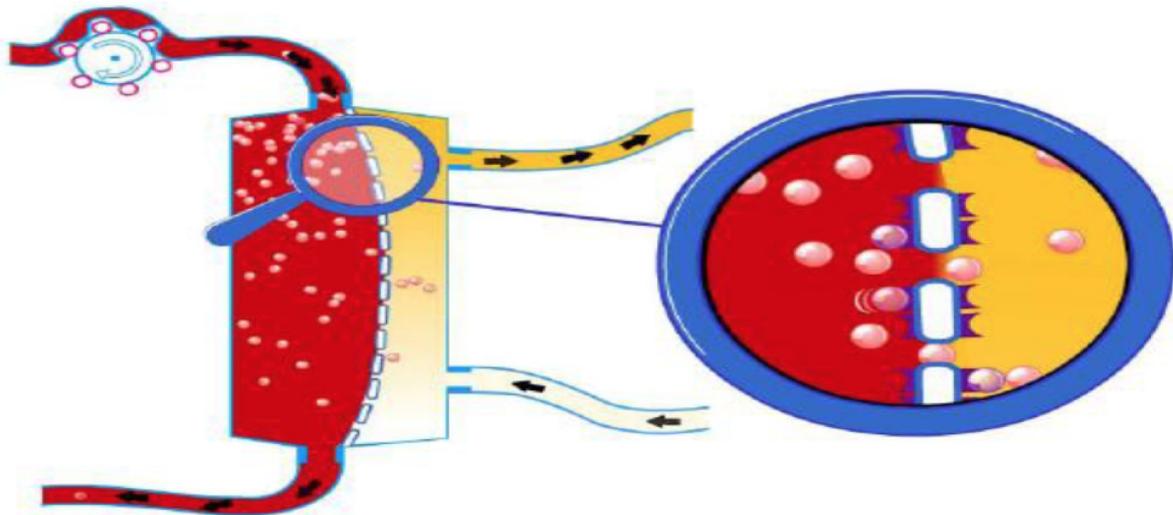


Figura 3. Proceso de adsorción<sup>5</sup>.

### 2.3. OTROS TIPOS DE TÉCNICAS

- **Diálisis diaria extendida (EDD)**
- **Diálisis lenta de baja eficiencia (SLED)**

Ambas son técnicas híbridas entre la hemodiálisis intermitente (HDI) y las técnicas continuas. Se aplican durante 12 horas o menos. Usan flujos menores que la HDI y tiempos más largos, por lo que presentan mejor tolerancia hemodinámica<sup>2</sup>.

En el FRA en pacientes críticos se emplean con mayor frecuencia las técnicas de depuración continuas, quedando la diálisis peritoneal y las técnicas discontinuas más reservadas para el FRA en pacientes no críticos. La posibilidad de aplicar estas TDER en cualquier servicio del hospital sin necesidad de disponer de una unidad de tratamiento de aguas (algo indispensable para la HDI), la ausencia de cambios bruscos de volumen intravascular y concentraciones electrolíticas, y la buena tolerancia hemodinámica a estas técnicas por parte de los pacientes

críticos, contrasta con la mala tolerancia que suele presentar la HDI. Estas ventajas añadidas han supuesto que las indicaciones para estas técnicas hayan aumentado, incluso en ausencia de FRA<sup>2, 3</sup>.

A continuación, se presenta un algoritmo de la Sociedad Española de Nefrología (SENEFRO) que indica qué TDER usar según el estado del paciente en fracaso renal.

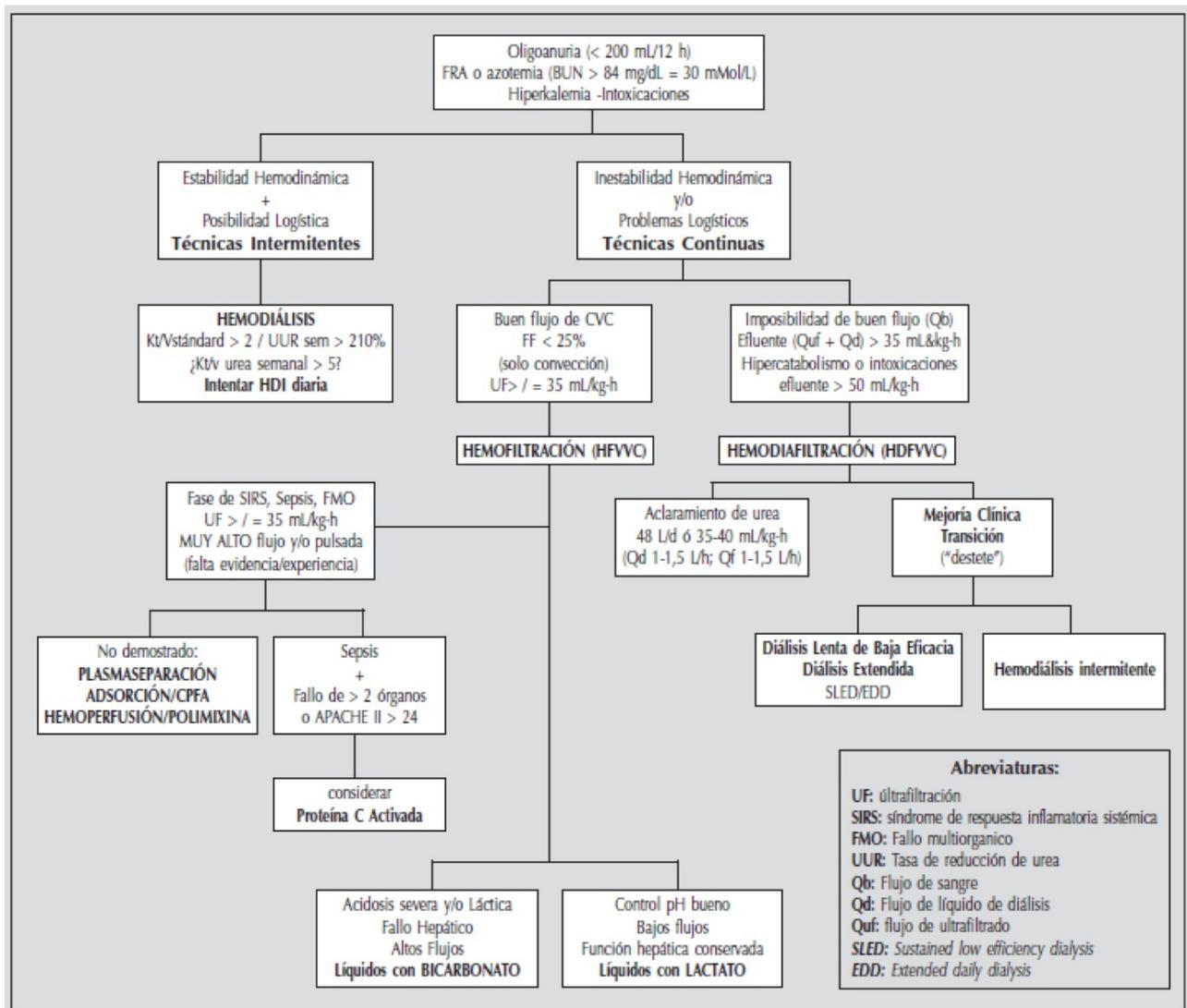


Figura 4. Algoritmo de elección de las diferentes TDER<sup>2</sup>.

### 3. AJUSTE DE FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS EN LAS TDER

En la tabla 1 se detallan los factores que afectan al proceso de extracción de los antibióticos<sup>6</sup>:

| Dependientes del paciente      | Dependientes de la molécula               | Dependientes de la técnica            |
|--------------------------------|---|---------------------------------------|
| Medio interno                  | Volumen de distribución (Vd.)             | Permeabilidad de la membrana          |
| Combinación con otros fármacos | Fracción de unión a proteínas plasmáticas | Capacidad de adsorción                |
| Aclaramiento efectivo          | Peso molecular                            | Depósito de proteínas                 |
|                                | Carga iónica                              | Convección (gradiente de presión)     |
|                                |   | Difusión (gradiente de concentración) |

Tabla 1. Factores que afectan al proceso de extracción de los antibióticos.

Las TDER son más efectivas para fármacos que se eliminan principalmente por excreción renal, con bajo Vd (el fármaco se concentra principalmente en el plasma sin distribuirse a otros tejidos) y con baja unión a proteínas plasmáticas. Los antibióticos que cumplen estas características son:  $\beta$ -lactámicos, glicopéptidos y aminoglucósidos. Como excepción ceftriaxona se elimina por excreción biliar a pesar de ser hidrófilo, y levofloxacino y ciprofloxacino que aunque son hidrófobos, se eliminan por excreción renal<sup>7</sup>.

La relevancia de la fracción de aclaramiento de antibiótico mediante TDER se relaciona con la fracción de aclaramiento del fármaco en situaciones fisiológicas. Si este es superior al 25% del aclaramiento renal fisiológico, se requiere aplicar una compensación por la pérdida del antibiótico<sup>2</sup>.

#### 3.1. CÁLCULO DE LA DOSIS EN TDER

- Para calcular la dosis a utilizar en TDER, si se conocen los niveles de fármaco, la dosis se calcula:

$$D_{TDER} = (C_{deseada} - C_{actual}) \times V_d \times kg$$

- Si no podemos determinar las concentraciones plasmáticas de los antibióticos, de manera aproximada, puede utilizarse el coeficiente Sieving para calcular el aclaramiento extracorpóreo ( $Cl_{EC}$ ):

$$Cl_{EC} = \frac{s \times \text{Volumen efluente}}{\text{tiempo}} \text{ (ml/min)}$$

*s*: coeficiente de Sieving de la membrana para un soluto (relación entre la concentración de un soluto en el ultrafiltrado y en el plasma).

- Conociendo el aclaramiento total en condiciones normales ( $Cl_{CN}$ ) y el aclaramiento no renal ( $Cl_{NR}$ ), podemos calcular la fracción de aclaramiento actual ( $FCl_{actual}$ ):

$$FCl_{actual} = \frac{Cl_{actual}}{Cl_{CN}} = \frac{Cl_{NR} + Cl_{EC}}{Cl_{CN}}$$

- Finalmente, puede ajustarse la dosis a la fracción de aclaramiento actual:

$$D_{TDER} = D_{CN} \times FCl_{actual}$$

Los factores comentados que afectan al aclaramiento de los antibióticos pueden producir diferencias entre el aclaramiento esperado en el paciente y el que se obtendría teóricamente. Por tanto, la obtención de los niveles de fármacos es el método más recomendado para el cálculo de la dosis necesaria.

En los fármacos tiempo-dependientes ( $\beta$ -lactámicos, glicopeptidos, oxazolindionas y azoles), el parámetro más importante es mantener unos niveles de antibiótico por encima de la CMI, por lo que se prefiere realizar el ajuste aumentando la dosis. En los fármacos concentración-dependientes (aminoglucósidos y fluorquinolonas), se prefiere mantener dosis fijas y modificar el intervalo posológico<sup>6</sup>.

En la bibliografía se adjuntan artículos en los cuales se aportan los datos teóricos de aclaramiento de los antibióticos<sup>7,8</sup>, los coeficientes de Sieving<sup>7</sup> y modificaciones de dosis a emplear en las distintas TDER<sup>8,9</sup>.

#### 4. COMPLICACIONES DE LAS TDER

Las TDER se asocian a complicaciones con los accesos vasculares, complicaciones hidroelectrolíticas y metabólicas y con la coagulación del circuito. En este capítulo nos centraremos en las complicaciones relacionadas con la coagulación del circuito, y en los anticoagulantes que se utilizan para prevenirlo<sup>2</sup>.

- **Accesos vasculares**

Relacionados con la canalización y su permanencia (trombosis e infecciones)<sup>2</sup>.

- **Hidroelectrolíticas y metabólicas**

Durante la TDER se produce una pérdida de electrolitos ocasionando frecuentemente hipofosfatemia, hipokaliemia, hiponatremia, hipocalcemia o hipercalcemia (en tratamientos prolongados) y acidosis metabólica láctica o hiperlactemia sin acidosis debido a la falta de metabolización del lactato. Para evitar estas complicaciones se deben realizar determinaciones de iones a diario y suplementar los líquidos de reposición con electrólitos en función de la analítica.

También es habitual la pérdida de hidratos de carbono, aminoácidos, vitaminas hidrosolubles y antioxidantes. Por ello, se recomienda utilizar líquidos con glucosa, suplementar el aporte de aminoácidos en la nutrición parenteral ó enteral y considerar el aporte de vitaminas hidrosolubles<sup>2</sup>.

- **Anticoagulación del circuito:**

La coagulación de los filtros se considera uno de los principales problemas de estas técnicas. En la mayoría de los casos se recomienda el cambio de filtro cada 48-72 horas. Las medidas que ayudan a mejorar la duración son: reposición del prefiltro, control de la fracción de filtración, correcto diseño de los circuitos y calidad del catéter. Sin embargo, habitualmente se anticoagula el circuito intentando minimizar el efecto sistémico y las complicaciones hemorrágicas sobre el paciente<sup>2</sup>.

#### **4.1. ANTICOAGULACIÓN DE LOS CIRCUITOS**

El objetivo de la anticoagulación es prevenir la formación del coágulo en el filtro y la reducción de la permeabilidad de la membrana y por tanto alcanzar una adecuada terapia renal sustitutiva (TRS) y evitar la pérdida de sangre. Las desventajas son el riesgo de sangrado y el impacto económico<sup>10</sup>.

La coagulación está favorecida por el contacto de la sangre con material extraño, el contacto con el aire y con las características reológicas de la sangre, donde las turbulencias y un mayor hematocrito, que conlleva una mayor viscosidad, favorecen la formación de trombos.

Para su prevención, lo más utilizado es la heparina no fraccionada (HNF) y la anticoagulación regional con citratos (ARC)<sup>11, 12</sup>. Se sugiere el uso de ARC mejor que heparina si no existe contraindicación del citrato. En caso de contraindicación se recomienda el uso de HNF o de heparina de bajo peso molecular (HBPM) frente a otros anticoagulantes<sup>10</sup>. En caso de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) se recomienda usar prostaglandinas, fondaparinux o inhibidores de la trombina<sup>2</sup>.

Se recomienda el uso de anticoagulación en todos los pacientes excepto en las siguientes situaciones:

- **Recuento de plaquetas <50.000-70.000/micro  $\mu$ L**
- **TTPA > 60 segundos**
- **INR > 2**
- **Coagulación intravascular diseminada**

En esta situación se debe valorar e individualizar cada caso en función del beneficio riesgo asociado al paciente<sup>2, 10</sup>.

A continuación, se detalla el mecanismo de acción de los anticoagulantes más utilizados:

El **citrato de sodio** actúa formando un complejo con el calcio ionizado, componente esencial en la cascada de la coagulación. Parte del citrato es eliminado en el circuito. El citrato que alcanza la circulación sistémica es rápidamente metabolizado en el hígado, músculo, y riñones, liberando el calcio y produciendo bicarbonato. Se requiere un estricto protocolo que incluya instrucciones para la infusión del citrato y calcio, la composición del fluido de reposición y monitorización incluyendo los niveles de sodio, calcio iónico y el balance acido-base<sup>10</sup>.

La **HNF** es un inhibidor indirecto de la trombina gracias a su capacidad de activar el inhibidor fisiológico antitrombina, que actúa fundamentalmente sobre la trombina (FIIa) y el factor X activo (FXa)<sup>13</sup>.

Existe consenso en la utilización de dosis bajas de heparina. Dosis de carga de 2.000 a 5.000 UI, seguido de perfusión a bajas dosis (5-10 UI·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>) controlando el tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPA) para obtener valores entre 1 y 1,4 veces el control (<45 segundos). La acción farmacológica de la heparina depende de los niveles de antitrombina III (ATIII) y de la presencia de plaquetas activadas. Una deficiencia de ATIII, sobre todo en pacientes con fallo hepático, conlleva una resistencia a la acción de la heparina. Debido a la pérdida de heparina por el filtro y ultrafiltrado y su consumo en el circuito, su efecto sistémico es mínimo a dosis bajas<sup>2</sup>.

El **epoprostenol** es un inhibidor de la agregación plaquetaria. Actúa estimulando la adenilatociclasa, lo que conduce a un incremento de los niveles intracelulares de adenosín 3'5'monofosfato cíclico (AMPc) produciendo la disminución de las concentraciones intracelulares de calcio e inhibiéndose la agregación plaquetaria<sup>15</sup>. Tiene un peso molecular muy pequeño, aclaramiento sistémico alto y semivida corta (minutos), por lo que se convierte en un fármaco eficaz y relativamente seguro.

Está indicado para el uso en hemodiálisis en situaciones de emergencia cuando la utilización de heparina conlleva un alto riesgo de causar o exacerbar la hemorragia o cuando la heparina está contraindicada<sup>14</sup>.

Cuando se produce coagulación frecuente de los filtros se puede asociar a la heparina.

La dosis utilizada para prevenir la coagulación del filtro es de 4-8 ng·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>.

Como desventaja presenta riesgo de hipotensión y sangrado, elevado precio en comparación a heparina y complejidad de administración (reconstituir, filtrar y recomendablemente, diluir).

Otros fármacos anticoagulantes alternativos para TDER son los inhibidores de la trombina y el dermatán sulfato, pero su experiencia en TDER es escasa.

En la Tabla 2 se resumen las ventajas y desventajas de los anticoagulantes más utilizados<sup>10</sup>.

| ANTICOAGULANTE | VENTAJAS  | DESVENTAJAS   |
|----------------|---|---|
| <b>HNF</b>     | Buena disponibilidad<br>Amplia experiencia<br>Corta vida media<br>Antagonista disponible<br>Monitorización con test rutinarios (TTPA)<br>Bajo coste | Estrecho margen terapéutico: mayor riesgo de sangrado<br>Cinética impredecible: requiere monitorización<br>Trombocitopenia inducida por heparina<br>Resistencia a heparina                                  |
| <b>HBPM</b>    | Cinética más predecible (dosis/peso paciente)<br>Respuesta más predecible (no necesarios monitorización)<br>Menor riesgo de TIH                     | Riesgo de acumulación en fallo hepático<br>Sin test rutinarios de monitorización (antifactorXa)<br>Variabilidad de HBPM no intercambiables<br>Reversión incompleta con protamina<br>Mayor coste que HNF     |
| <b>CITRATO</b> | Anticoagulación regional: menor riesgo de sangrado  | Riesgo accidental de sobredosis con consecuencias potencialmente fatales<br>Metabolismo reducido del citrato en pacientes con daño hepático<br>Complicaciones metabólicas<br>Requiere un estricto protocolo |

Tabla 2. Ventajas y desventajas de los diferentes anticoagulantes<sup>10</sup>.

## 5. CASO CLÍNICO

### Motivo de ingreso:

Paciente varón de 66 años que es trasladado a urgencias por el servicio de emergencias tras precipitarse desde un tercer piso.

## **Antecedentes personales**

No alergias medicamentosas conocidas.

Hipertensión arterial en tratamiento con enalapril 20 mg cada 24 horas. No dislipemia, no diabetes mellitus.

## **Evolución clínica y tratamiento**

A la llegada del equipo de emergencias el paciente se encuentra consciente pero alterado con Glasgow 12 y vía aérea permeable. Refieren ventilación asimétrica con ausencia de ventilación en hemitórax izquierdo e hipotensión a pesar de drogas vasoactivas. Se activa código trauma y se traslada al hospital.

A su llegada a urgencias se encuentra intubado y con catéter venoso central femoral derecho. Se realiza valoración y TC total body. Ingresa en la UCI para estabilización y vigilancia.

Durante su estancia en la UCI el paciente presenta inestabilidad hemodinámica con necesidad de drogas vasoactivas y signos de hipoperfusión en miembros inferiores. Continúa intubado y conectado a ventilación mecánica. Presenta FRA con diuresis conservada KDIGO 3, por lo que se decide iniciar HDC veno-venosa con HNF.

Además, a nivel infeccioso está en tratamiento con cefepime tras presentar una NAVM precoz, con aislamiento en cultivo de aspirado traqueal de *Serratia marcescens* sensible a cefepime.

En el séptimo día de ingreso se observa en la analítica una disminución de los niveles de las plaquetas por debajo de 100.000/ $\mu$ L (al ingreso 240.000/ $\mu$ L) diagnosticándose TIH, por lo que se decide cambio de HNF a epoprostenol.

### **¿Cuál debería de ser la TDER empleada y la dosis de cefepime?**

La dosis de cefepime se debería de ajustar a 2 gramos cada 12 horas.

En los pacientes críticos con FRA e inestables hemodinámicamente son de elección las TDER continuas en lugar de las técnicas intermitentes ya que permiten una depuración más constante e ininterrumpida, además de un mejor control de las complicaciones y un mejor control metabólico.

Cefepime se trata de un  $\beta$ -lactámico con una importante excreción renal. El 85% de la dosis de cefepime se elimina de manera inalterada en la orina. Como se describe en la cita bibliográfica número 8 del capítulo, en los pacientes con HDC veno-venosa se recomienda aumentar la dosis de cefepime a 2 gramos cada 12 horas.

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 1996 [Consultado 30 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8872955>
- <sup>2</sup> Liaño Garcia F, Álvarez Rangel LE, Junco E, Rodríguez Palomares JR, Candela Toha A, et al. Sociedad Española de Nefrología: Actuación en el fracaso renal agudo. *Rev nefrología* 2007; 27: 1-257.
- <sup>3</sup> J.A. Sanchez-Izquierdo Riera, R. Montoiro Allué, T. Tomasa Irriguible, E. Palencia Herrejón, F. Cota Delgado, C. Pérez Calvo. Depuración de la sangre en el enfermo crítico. Prescripción adaptada a la indicación (incluido el paciente pediátrico). *Medicina Intensiva* 2016, Volumen 40, Páginas 434-447.
- <sup>4</sup> Lorenzo Sellares V, López Gómez J. Principios Físicos en Hemodiálisis | Nefrología al día [Internet]. *Revistanefrologia.com*. 2018 [citado el 30 de octubre de 2019]. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-principios-fisicos-hemodialisis-188>
- <sup>5</sup> Chiva, E. D. (2016). Técnicas de depuración extrarenal en el paciente crítico y dosificación de antimicrobianos. *Fracaso renal agudo (FRA)*.
- <sup>6</sup> Influencia de las técnicas continuas de reemplazo renal en la dosificación de fármacos. [Consultado el 31 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.uninet.edu/cin2000/conferences/maynar/maynar.html>
- <sup>7</sup> Pea F, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46 (12): 997-1038.
- <sup>8</sup> Trotman RL, Williamson JC, Matthew Shoemaker D, Salzer WL. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (8): 1159-66.
- <sup>9</sup> Heintz BH, Matzke GR, Dager WE. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. *Pharmacotherapy* 2009. 29 (5): 562-77.
- <sup>10</sup> Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:1.
- <sup>11</sup> Davenport A. Anticoagulation for continuous renal replacement therapy. [Monografía en Internet]. UpToDate; 2018. Disponible en: <http://www.uptodate.com/> [acceso 4 de noviembre de 2019].

<sup>12</sup> Tolwani AJ, Wille KM. Anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Semin Dial* 2009; 22:141.

<sup>13</sup> Ficha técnica HNF. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/58693/FT\\_58693.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/58693/FT_58693.pdf) (acceso octubre 2019)

<sup>14</sup> Ficha técnica Epoprostenol. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/57757/FT\\_57757.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/57757/FT_57757.html.pdf) (acceso octubre 2019).

## 3. SEPSIS GRAVE Y SHOCK SÉPTICO.

**AUTORES: BEATRIZ DE LA CALLE RIAGUAS, PEDRO GÓMEZ ESPINOSA, CARLOTA ROMERO MARTÍN, FRANCISCO JAVIER JULIÁ LUNA, BEATRIZ GARCÍA ESTEBAN.  
HOSPITAL GENERAL NUESTRA SEÑORA DEL PRADO. TALAVERA DE LA REINA.**

### 1. INTRODUCCIÓN

La sepsis es un síndrome complejo, difícil de diagnosticar y tratar, inducido por un proceso infeccioso, siendo de las principales causas de morbimortalidad, especialmente cuando se asocia a disfunción orgánica y/o shock y no se trata de manera precoz. Su mortalidad es del 10%, y aumenta hasta el 40% en los casos más graves (shock séptico) <sup>1-3</sup>.

De forma global se estiman unos 30 millones de episodios y 6 millones de muertes por año. La incidencia en España es de 104 casos por 100.000 habitantes/año y el número de fallecimientos es de unas 17.000 personas<sup>1-2</sup>.

### 1.2. ETIOLOGÍA

La sepsis es una respuesta inflamatoria anómala del organismo frente a la infección, participando componentes del microorganismo y sus endotoxinas, así como mediadores de la respuesta inflamatoria generados por el huésped y otras sustancias que producen daño celular. Esta respuesta se asocia a alteraciones en vías no inmunológicas (cardiovascular, neuronal, hormonal, metabólico y de la coagulación entre otras), provocando disfunción orgánica potencialmente mortal. La evolución clínica puede comprender distintos estadios, desde un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) pudiendo llegar a un síndrome de disfunción multiorgánica<sup>1</sup>.

### 1.3. DEFINICIONES Y DIAGNÓSTICO

En 2016 se publicaron las definiciones del tercer consenso internacional para sepsis y shock séptico (Sepsis-3), simplificando la nomenclatura de la sepsis. En base a ello, la sepsis se define como “la disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia<sup>2</sup>”.

Los criterios de disfunción orgánica se obtendrán mediante escalas para la valoración pronóstica y gravedad de la enfermedad, siendo las más

aceptadas la escala **SOFA** (Sequential [Sepsis-Related] OrganFailureAssesment) y **qSOFA** (quick SOFA).

Para identificar la disfunción orgánica en estos pacientes, el grupo Sepsis-3 recomienda emplear una puntuación de 2 o más puntos en la escala **SOFA**, o bien incremento de 2 o más puntos si el paciente tuviera una disfunción orgánica previa a la aparición de la infección. Una puntuación **SOFA** mayor o igual a 2 reflejaría un riesgo de mortalidad global de aproximadamente un 10% en la población general<sup>4</sup>.

**Tabla 1.** Criterios de disfunción orgánica en la escala SOFA<sup>4</sup>:

| PARÁMETROS  | PUNTUACIÓN      |                 |  |   |   |
|---|-----------------|-----------------|--|---|---|
|   | 0               | 1               | 2  | 3   | 4   |
| <b>Respiración</b><br>PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> (mmHg) o<br>SaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> | >400            | <400<br>221–301 | <300<br>142–220  | <200<br>67–141  | <100<br><67   |
| <b>Coagulación</b><br>Plaquetas 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>  | >150            | <150            | <100   | <50   | <20   |
| <b>Hígado</b><br>Bilirrubina(mg/dL)   | <1,2            | 1,2–1,9         | 2,0–5,9  | 6,0–11,9  | >12,0   |
| <b>Cardiovascular</b><br>Tensión<br>arterial  | PAM ≥70<br>mmHg | PAM<70mm<br>Hg  | Dopamina<br>A <5 o<br>Dobutamina<br>a cualquier<br>dosis | Dopamina<br>dosis de<br>5,1-15 o<br>Epinefrina<br>a ≤ 0,1 o<br>Norepinefrina<br>a ≤ 0,1 | Dopamina dosis<br>de >15 o<br>Epinefrina<br>> 0,1 o<br>Norepinefrina a<br>> 0,1 |
| <b>Sistema Nervioso<br/>Central</b><br>Escala de Glasgow  | 15              | 13–14           | 10–12  | 6–9   | <6  |
| <b>Renal</b><br>Creatinina (mg/dL) o<br>flujo urinario (mL/d)   | <1,2            | 1,2–1,9         | 2,0–3,4  | 3,5–4,9<br><500   | >5,0<br><200  |

PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; FIO<sub>2</sub>: fracción de oxígeno inspirado; SaO<sub>2</sub>, saturación arterial de oxígeno periférico; PAM, presión arterial media; PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> es relación utilizada preferentemente, pero si no está disponible usaremos la SaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>;

La escala **qSOFA** incluye tres criterios fácilmente mensurables:

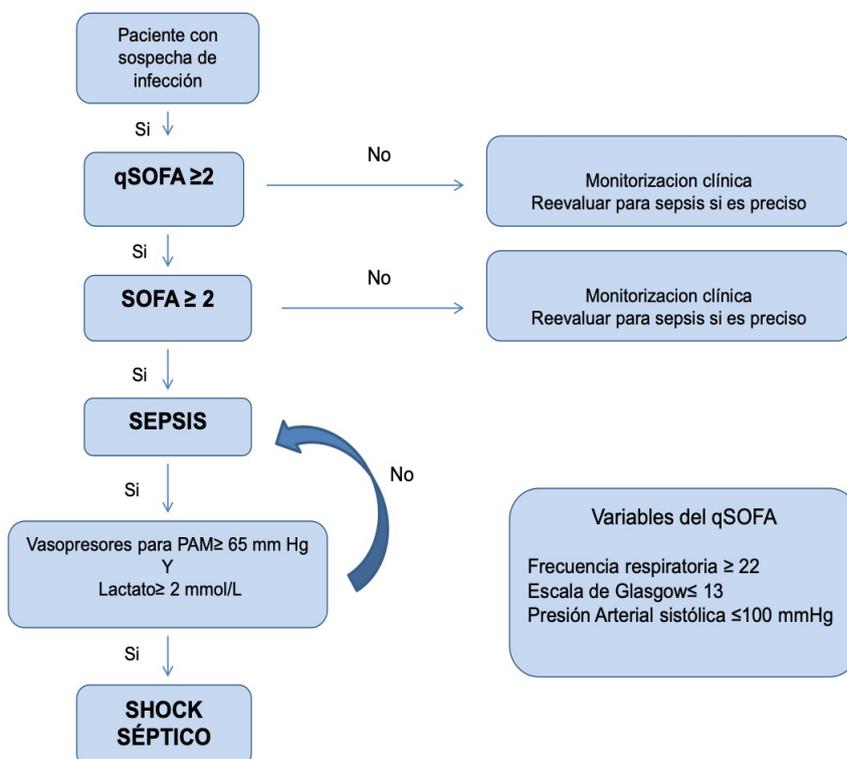
- **Alteración del nivel de consciencia, definido por una puntuación en la escala de Glasgow  $\leq 13$ .**
- **Tensión arterial sistólica  $\leq 100$  mmHg.**
- **Frecuencia respiratoria  $\geq 22$  respiraciones por minuto.**

Cuando dos de los tres criterios están presentes, esta escala alcanza una validez predictiva similar al **SOFA**, usándose para la detección de pacientes con sospecha de infección y evolución poco favorable, además de aquellos que pudieran precisar una mayor vigilancia y un estudio más específico con posibilidad de presentar disfunción orgánica<sup>4</sup>.

El **shock séptico** se identifica clínicamente por la necesidad de vasopresores para mantener una presión arterial media  $> 65$  mm Hg y por presentar un lactato sérico  $\geq 2$  mmol/L (18 mg/dl), en ausencia de hipovolemia<sup>4</sup>.

A continuación, se muestra un algoritmo en el que de forma práctica se aplican criterios clínicos para la identificación de pacientes con **sepsis** y **shock séptico**.

**Algoritmo 1.** Aplicación práctica de los criterios clínicos de identificación de pacientes con sepsis y shock séptico<sup>2, 4</sup>.



El diagnóstico de sepsis debe basarse en síntomas y signos clínicos, radiológicos y datos de laboratorio indicativos de infección, disfunción de órganos e hipoxia tisular global.

En la tabla 2 se expone las exploraciones a realizar en los primeros 45 minutos<sup>2</sup>:

**Tabla 2.** Exploraciones a realizar en los primeros 45 minutos<sup>2, 3</sup>

|  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Anamnesis y exploración física dirigidas a identificar foco infeccioso.</b></li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hemograma y bioquímica completa</b></li> <li>• <b>Proteína C reactiva (PCR) (valores de referencia: 0-10mg/L)</b></li> <li>• <b>Procalcitonina: marcador más específico que la PCR para diagnóstico de infección bacteriana:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 - &lt;0,5 ng/mL: Infección bacteriana poco probable. Puede haber infección local.</li> <li>2 - 0,5-2ng/mL: Posible infección sistémica.</li> <li>3 - &gt;2 ng/mL: Muy probable infección sistémica (<b>sepsis</b>).</li> <li>4 - &gt;10ng/mL: Importante reacción inflamatoria sistémica debida casi siempre a sepsis bacteriana grave o shock séptico</li> </ol> </li> <li>• <b>Coagulación con dímero D, Ca, creatininasas (CK) y troponinas.</b></li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ácido láctico (valores de referencia: 0.36-1.60 mmol/L): Mejor indicador de hipoperfusión e hipoxia tisular. Predice la respuesta al tratamiento.</b></li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gasometría arterial</b></li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Análisis de orina</b></li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cultivos de sangre periférica (cultivos aeróbicos y anaeróbicos de, al menos, dos accesos venosos diferentes), y cultivos microbiológicos de sitios fácilmente accesibles. En pacientes con catéter vascular, obtener sangre tanto del catéter como de sitios periféricos.*</b></li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ECG de 12 derivaciones</b></li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Estudios de imagen: Imágenes dirigidas al sitio sospechoso de infección</b></li> </ul>   |

\*La toma de hemocultivos antes de iniciar tratamiento antimicrobiano empírico es fundamental en el proceso de atención al paciente con sepsis. Deben tomarse lo antes posible, independientemente de la presencia de fiebre o no.

El diagnóstico precoz y diferencial de la sepsis es crítico para evitar el uso innecesario de agentes antimicrobianos, instaurar tratamientos antibióticos empíricos adecuados e iniciar rápidamente resucitación con fluidos<sup>2-3,5</sup>.

## 2. TRATAMIENTO

La sepsis es considerada una urgencia médica y se trata de una enfermedad tiempo-dependiente, en la que un retraso en el diagnóstico o terapéutico influirá negativamente en la evolución del proceso<sup>1</sup>.

Definiciones de variables importantes para enfocar el tratamiento de la sepsis<sup>6</sup>:

- variable de perfusión tisular: hiperlactacidemia (>2 mmol/l)<sup>5</sup>
- variable hemodinámica: hipotensión arterial (PAS < 90 mmHg, presión arterial media < 70 mmHg o descensos en la PAS superiores a 40 mmHg.)

La primera actuación sería la activación del “código sepsis” que supondría el comienzo de la fluidoterapia, determinación de niveles de lactato, toma de hemocultivos antes de la administración de la primera dosis de antibiótico y aviso a UCI si la activación proviene del Servicio de Urgencias (SU)<sup>1</sup>.

La segunda actuación serían las medidas a tomar en las primeras 24 horas, que irían encaminadas a:

1. **Resucitación inicial (fluidoterapia y vasopresores)**
2. **Tratamiento de la infección (antibioterapia)**
3. **Tratamiento de la sepsis (corticoesteroides)**
4. **Tratamiento de soporte**

### 1. RESUCITACIÓN INICIAL

#### 1.1. FLUIDOTERAPIA

La medición de la TA y la determinación del lactato en sangre nos indicarán el grado de hipoperfusión que presenta el paciente. Tras asegurar el soporte respiratorio se debe restablecer la perfusión tisular con monitorización hemodinámica y metabólica estrecha. En caso de hipotensión e hiperlactacidemia se deberá iniciar precozmente la resucitación con fluidos. La resucitación inicial se debe **completar en las 6 horas desde la sospecha de sepsis grave**<sup>1</sup>.

El objetivo de la fluidoterapia de reanimación en el paciente con sepsis o shock séptico es la reposición de la volemia, asegurando la perfusión tisular y manteniendo cifras adecuadas de TA<sup>6</sup>.

Los fluidos disponibles como soluciones de reemplazo son los coloides y los cristaloides. Se recomienda que la fluidoterapia de reanimación se prolongue siempre que se observe una mejora en los parámetros hemodinámicos del paciente<sup>1</sup>. En la resucitación inicial y en la continuación de la fluidoterapia intravenosa se considera de elección la utilización de cristaloides<sup>5-7</sup>.

En pacientes con evidencia de hipoperfusión o hipotensión arterial se sugiere una dosis de carga inicial (en 30-60 minutos) de 20-30 ml/kg de cristaloides (suero salino 0,9% o Ringer lactato). Si no se observa mejoría clínica se puede administrar un segundo bolo intravenoso<sup>7</sup>. El objetivo sería administrar fluidos intentando alcanzar una PAS > 90 mmHg o una PA<sub>m</sub> > 65 mmHg<sup>6</sup>. El volumen total administrado será diferente en cada paciente y se administrará volumen adicional de acuerdo con las mediciones de las variables hemodinámicas<sup>5</sup>. Se debe interrumpir la adición de fluidos en caso de que aparezcan signos de sobrecarga de volumen<sup>6</sup>.

La solución salina fisiológica al 0,9% (isotónica) por su contenido en sodio y en cloro superior al del plasma podría provocar fallo renal en pacientes con la función renal alterada<sup>8-9</sup>. El aporte de cloro podría producir acidosis metabólica hiperclorémica. La solución de Ringer Lactato (ligeramente hipotónica) contiene lactato que es metabolizado en el hígado a bicarbonato, por lo que no se produce acidosis secundaria a reanimación<sup>8</sup>. Sin embargo existe la posibilidad teórica de que la infusión de elevadas cantidades de lactato exacerbe la acidosis láctica existente en el shock séptico.

Algunas guías clínicas sugieren el uso de albúmina al 4-5%<sup>7</sup> individualizando cada caso. Su uso se limitaría a pacientes con shock séptico que requieran la utilización de grandes volúmenes de cristaloides<sup>5</sup>.<sup>7</sup>. La evidencia disponible sobre su empleo y la reducción de la mortalidad en el paciente séptico es escasa.

En el grupo de los coloides se encuentran los hidroxietil-almidones (HEA). Se trata de un expansor plasmático coloidal, autorizado para el tratamiento de la hipovolemia causada por hemorragia aguda cuando el tratamiento sólo con cristaloides no se considere suficiente. En el año 2013 se llevó a cabo una revisión del balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen HEA, motivada por los resultados de diversos estudios que indicaban un mayor riesgo de insuficiencia renal y mortalidad en pacientes con sepsis o en estado crítico tratados con HEA<sup>10</sup>. La AEMPS informó sobre la implantación de un programa de acceso controlado para las soluciones de HEA con fecha 16 de abril de 2019<sup>11</sup>. A partir de esta fecha, el suministro de estos medicamentos se realizará únicamente a los hospitales/centros sanitarios validados y únicamente podrán prescribir estos medicamentos los médicos que hayan

realizado una sesión informativa online.

Cuando se ha conseguido establecer una resucitación efectiva se debería pasar a una fluidoterapia más restrictiva en cuanto al volumen<sup>5,8</sup>. Es importante la estimación de la volemia y del riesgo de desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo. La administración excesiva de fluidos en un endotelio muy permeable puede provocar disfunción orgánica incluyendo el desarrollo de distrés respiratorio agudo<sup>8</sup>.

## 1.2. VASOPRESORES

No está claro cuando es el momento óptimo de iniciar la terapia vasopresora en la resucitación del paciente séptico. Se ha visto que la mortalidad es menor cuando se inicia de 1-6 horas después del comienzo de la resucitación y cuando se ha administrado al menos 1 litro de fluido en la primera hora<sup>8</sup>.

El objetivo de la resucitación inicial es alcanzar valores de presión arterial media ( $PA_m$ ) entre 65-70 mmHg<sup>6</sup>.

Como fármaco vasopresor de elección se recomienda utilizar **noradrenalina**<sup>6</sup>. Se deben ajustar las dosis de noradrenalina alrededor de 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (hasta un máximo de 1,0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) para conseguir la  $PA_m$  deseada<sup>6, 12</sup>.

**Dopamina** se considera menos potente que noradrenalina en pacientes con SS. Se considera útil en pacientes con compromiso de la función sistólica pero tiene como inconveniente que es más arritmogénico y produce más taquicardia<sup>5-6</sup>. La ficha técnica recomienda administrar noradrenalina junto a dosis bajas de dopamina, para contrarrestar la vasoconstricción y asegurar la buena circulación renal y esplácnica<sup>12</sup>, sin embargo las guías de práctica clínica no recomiendan llevar a cabo esta práctica como protección renal<sup>2,3</sup>.

Cuando el primer vasopresor resulta insuficiente para alcanzar la  $PA_m$  objetivo, se sugiere asociar adrenalina. También se asociaría terlipresina con la intención de disminuir la dosis de noradrenalina<sup>5-6</sup>. Ladobutamina se puede asociar en pacientes que presente bajo gasto cardíaco y persistencia de signos de hipoperfusión a pesar de una adecuada volemia y cifras normales de  $PA$ <sup>5-6</sup>.

## 2. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN (ANTIBIOTERAPIA)

### 2.1. TRATAMIENTO EMPÍRICO

El inicio precoz de la antibioterapia empírica es un objetivo terapéutico prioritario en el manejo de la sepsis. Deberá cumplir los siguientes criterios<sup>1, 5-6, 8,13</sup>:

- Instaurase de manera precoz (en la **primera hora desde el diagnóstico**) y

efectiva. El conocimiento del foco de infección, las características del paciente y el perfil de resistencias del área facilitan la elección del tratamiento efectivo.

- Tener **amplio espectro** (uno o más agentes activos frente a los patógenos más probables y con buena penetración en el foco sospechoso), desescalando en función del resultado de los cultivos y/o una mejoría clínica.
- **Iniciarse a dosis plenas** y posteriormente ajustar a función renal y hepática.
- Los pacientes que presenten factores de riesgo para infecciones por patógenos multirresistentes, deben recibir un tratamiento con actividad frente a los mismos, en función de la epidemiología local.
- Se sugiere considerar **terapia combinada** (uso de al menos dos antibióticos con diferente espectro antimicrobiano) en pacientes neutropénicos, pacientes con patógenos bacterianos difíciles de tratar y resistentes a múltiples fármacos, como *Acinetobacter* y *Pseudomonas* spp, pacientes con infecciones causadas por *S.pneumoniae* y en la peritonitis con fallo multiorgánico.

**Tabla 3:** Recomendaciones de tratamiento antibiótico en sepsis sin foco<sup>5, 2,14:</sup>

| TRATAMIENTO EMPÍRICO EN SEPSIS SIN FOCO           |  |   |
|---|--|---|
|   | Pauta antibiótica  | Observaciones   |
| <b>Comunitario:</b> Ingresado menos de 48 h       | - <b>Ceftriaxona</b> 2g/24h (+/-<br><b>aminoglucósido*/amikacina</b> 15-20mg/kg/24h)<br><br>- <b>Ertapenem</b> 1g/24h si sospecha de BGN BLEE**                  | Considerar <b>Piperacilina - tazobactam</b> 4g/6-8h +/- <b>amikacina</b> 15-20mg/24h si datos <u>shock séptico</u>  |
| Relación con atención sanitaria                   | - <b>Piperacilina-tazobactam</b> 4g/6-8h.<br>Alternativa <b>cefepime</b> 1-2g/8-12h (+/-<br><b>metronidazol</b> 0,5g/8h si foco abdominal)                       | - <b>Imipenem</b> 0,5-1g/6-8h si sospecha de BGN BLEE**<br><br>- Añadir <b>vancomicina</b> 1g/12h / <b>daptomicina</b> 6-8mg/kg/24h si <u>shock séptico</u> paciente con catéter o <b>linezolid</b> 0,6mg/12h si sospecha foco respiratorio y <u>shock séptico</u>    |
| <b>Nosocomial:</b> ingresado más de 48 horas      | - <b>Imipenem</b> 0,5-1g/6-8h/ <b>meropenem</b> 1g/8h  | - Añadir <b>vancomicina</b> 1g-12h/ <b>daptomicina</b> 6-8 mg/kg/24h si <u>shock séptico</u> y paciente con catéter o <b>linezolid</b> 0,6mg/12h si sospecha de foco pulmonar<br><br>- Añadir <b>antifúngico</b> si <u>Cándida score &gt; 3</u> (ver <u>tabla Y</u> ) |
| <b>Si reacción de anafilaxia a betalactámicos</b> | <b>Aztreonam</b> 1-2g/8h + <b>Vancomicina</b> 1g/12h ( <b>Linezolid</b> 0,6mg/12h / <b>daptomicina</b> 6-8mg/24h si inestabilidad hemodinámica/alteración renal) | - <b>Añadir metronidazol</b> 0,5g/8h en foco abdominal.   |

\* Los aminoglucósidos son más efectivos cuando la concentración sérica máxima es mayor a 8 veces el valor de la concentración mínima inhibitoria, lo que se logra con dosis altas únicas diarias. \*\*BGN BLEE: Bacilo gram negativo productor de betalactamasas de espectro extendido.

**Tabla 4: Manejo de antifúngicos en sospecha de candidemia<sup>14</sup>:**

|  |  |
|--|--|
| Candida score para tratamiento                         |  |
| Nutrición parenteral                                   | 1 punto  |
| Cirugía  | 1 punto  |
| Colonización multifocal por Candida                    | 1 punto  |
| Sepsis grave   | 2 puntos   |
| <b>Si &gt; 3 puntos iniciar:</b>                       |  |
| <u>Paciente estable sin toma de azoles previamente</u> | - <b>Fluconazol</b> 400-800 mg diarios<br><br>- <b>Fluconazol</b> dosis <u>día 1º</u> : 400 mg/12h, <u>posteriormente</u> 200 mg/12h   |
| <u>Paciente inestable o toma de azoles previamente</u> | - Equinocandinas: <b>Anidulafungina</b> (dosis <u>día 1º</u> : 200 mg, <u>posteriormente</u> 100 mg /24h) o <b>Caspofungina</b> (dosis <u>día 1º</u> : 70 mg, <u>posteriormente</u> 50 mg /24h)* |

\* La **anfotericina B liposomal** es un antifúngico potente frente a la mayoría de las especies de Candida. Está indicado como alternativa a las equinocandinas, siendo de primera elección cuando foco de sepsis es ocular, urinario o del sistema nervioso central, por presentar mayor biodisponibilidad y en pacientes con neutropenia grave, como consecuencia de patologías hematológicas malignas o por el uso de citotóxicos o inmunosupresores. Se recomienda monitorizar la función renal e iones del paciente por su potencial nefrotoxicidad<sup>14-15</sup>.

## 2.2 TRATAMIENTO DIRIGIDO<sup>1, 5-6,8</sup>:

- En cuanto se conozca la etiología de la infección se recomienda iniciar el tratamiento dirigido óptimo.
- El tratamiento antibiótico se reevaluará diariamente.
- La terapia antimicrobiana combinada no se debería mantener más de 3-5 días, desescalando lo antes posible, en función de los cultivos.
- Se sugiere promover la terapia secuencial con el paso del tratamiento antibiótico intravenoso a oral.
- Se recomienda el ajuste de dosis de aminoglucósidos (AMN) y vancomicina en función de sus concentraciones plasmáticas.
- La duración adecuada sugerida para el tratamiento es de 7 a 10 días, aunque se puede prolongar o acortar dependiendo del foco de infección (ver tabla 5).

Tabla 5: Duración de tratamiento en función del foco de infección<sup>6</sup>:

| Foco   |  | Días  |
|--|--|---|
| Sepsis abdominal, con cirugía de control de foco |  | 4-7   |
| Neumonía comunitaria y nosocomial                |  | 7-14  |
| Sepsis urinaria                                  | No complicada                              | 7-14  |
|  | Complicada                                 | 14-21   |
| Infección de piel y partes blandas               | No complicada                              | 7-10  |
|  | Complicada                                 | Al menos 14   |
| Bacteriemia relacionada con catéter (BCR)        | Sthaphylococcuscoagulasa-negativa          | 5-7 si retirada de catéter  |
|  |  | 10-14 si se mantiene  |
|  | S. aureus                                  | Al menos 14 si retirada de catéter  |
|  |  | 28-42 si se mantiene  |
| Gramnegativos                                    | 10-14 (se recomienda retirada del catéter) |   |
| Candidemia relacionada con catéter               |  | 14 después del primer hemocultivo negativo (se recomienda retirada del catéter) |

- En pacientes neutropénicos, con fiebre de origen desconocido, mantener el tratamiento antimicrobiano hasta que la cifra de neutrófilos supere los 500/mm<sup>3</sup>.
- Se recomienda la determinación de lactato plasmático, como objetivo terapéutico y como herramienta pronóstica en los pacientes.
- La medición de los niveles de procalcitonina también puede ayudar a decidir el acortamiento o suspensión del tratamiento antimicrobiano.

### 2.2.3. CONTROL DEL FOCO<sup>5, 6,14</sup>:

Debe realizarse entre las primeras 6-12h horas desde el diagnóstico. Las maniobras destinadas al control del mismo incluyen el drenaje de los abscesos y colecciones, el desbridamiento quirúrgico de los tejidos devitalizados y la retirada de los dispositivos infectados. Se realizarán de la forma menos invasiva posible.

## 3. TRATAMIENTO DE LA SEPSIS

### 3.1. CORTICOSTEROIDES

No se recomienda la utilización de hidrocortisona intravenosa para el tratamiento del shock séptico si se consigue la estabilidad hemodinámica con el empleo de una adecuada fluidoterapia y tratamiento vasopresor. Si no se consigue la estabilidad hemodinámica se sugiere utilizar hidrocortisona a dosis bajas (200 mg/día). Su utilización es controvertida, se ha asociado el empleo de corticoesteroides a dosis bajas en estos pacientes con hiperglucemia e hipernatremia<sup>1</sup>.

## 4. TRATAMIENTO DE SOPORTE

### 4.1. SOPORTE HEMATOLÓGICO

La transfusión de eritrocitos estaría únicamente indicada cuando la concentración de hemoglobina disminuya a  $< 7$  g/dl en pacientes adultos, en ausencia de factores extenuantes, como isquemia miocárdica, hipoxemia grave o hemorragia aguda. El uso de antitrombina y eritropoyetina no se recomiendan.

La transfusión plaquetaria preventiva estaría indicada cuando el recuento plaquetario sea  $\leq 10.000/\text{mm}^3$  en ausencia de hemorragia aparente y  $\leq 20.000/\text{mm}^3$  si el paciente presenta riesgo significativo de hemorragia.

El uso de inmunoglobulinas intravenosas tampoco está recomendado.

### 4.2. PROFILAXIS TROMBOEMBOLISMO VENOSO<sup>1</sup> (TEV)

Se recomienda utilizar heparinas de bajo peso molecular (HBPM) según dosis habituales en ausencia de contraindicaciones. Esta terapia está contraindicada en caso de trombocitopenia, sangrado activo, hemorragia cerebral reciente o coagulopatía. En estas circunstancias es recomendable el uso de dispositivos de compresión.

### 4.3. SOPORTE RENAL

El uso de diuréticos sólo estaría indicado en el fracaso renal agudo secundario a sepsis para optimizar el manejo de fluidos. En pacientes sépticos y fracaso renal agudo estarían indicadas tanto las técnicas continuas de reemplazo renal como las intermitentes<sup>5</sup>.

### 4.4. BICARBONATO

El uso de bicarbonato se recomienda solo para pacientes con  $\text{pH} \leq 7,15$ <sup>1</sup>.

### 4.5. PROFILAXIS DE ÚLCERAS ESTRÉS

Se recomienda la profilaxis de úlceras de estrés en pacientes que se encuentren en riesgo de presentar sangrado gastrointestinal. Estarían indicados tanto los inhibidores de la bomba de protones, como los fármacos anti-H2. No hay recomendación preferente de ninguno de ellos<sup>1-5</sup>.

### **3. CASO CLÍNICO**

#### **Motivo Ingreso:**

Se trata de un varón de 89 años dependiente que acude al hospital por desorientación, disuria y fiebre de 40°C con escalofríos.

#### **Antecedentes Personales:**

- Ictus.
- Infarto agudo de miocardio.
- Marcapasos.

#### **Tratamiento previo relevante:**

Fosfomicina 500mg cada 8h.

#### **Enfermedad Actual:**

Cuadro febril que comienza dos semanas antes con temperatura de hasta 38°C, escalofríos, disuria y hematuria. Su médico de atención primaria (MAP) le pautó cefuroxima 500mg/12 horas 5 días presentando mejoría clínica. El día previo al ingreso empezó con escalofríos y disuria sin fiebre, pautándole su MAP fosfomicina. Horas antes del ingreso presenta un pico febril de hasta 40°C por lo que se deriva al hospital.

#### **Exploración:**

El paciente se encuentra desorientado y diciendo palabras incoherentes. Presenta fiebre y los datos analíticos más relevantes fueron:

- Neutrófilos totales: 10,1 x10<sup>3</sup>/uL (1,7-7,5)
- Linfocitos totales: 0,7 x10<sup>3</sup>/uL (1,0-3,5)
- Plaquetas: 132 x10<sup>3</sup>/uL (140-450)
- Creatinina: 1,29 mg/dl (0,64-1,27)
- PCR: 201 mg/dl (0, 0-10,0)
- Procalcitonina sangre total: 8,21 ng/ml (1,00-0,12)
- PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> (PAFI): 146,19 mmHg (300,00-400,00)
- Lactato: 2,40 mmol/l (0,36-1,60)

### **Se realizan cultivos:**

- Urocultivo: 50.000 a 100.000 UFC/ml de Escherichiacoli resistente a Cotrimoxazol
- Hemocultivo: Escherichiacoli sensible a amoxicilina-clavulánico y cefalosporinas.

### **Evolución y Comentarios:**

Paciente que ingresa por cuadro de sepsis de origen urológico presentando bacteriemia por E. coli e insuficiencia renal secundaria. Se comienza con tratamiento antibiótico intravenoso con ceftriaxona y sueroterapia, el paciente queda afebril y presenta estabilidad hemodinámica. Se desescala a tratamiento oral (sin incidencias) continuando afebril. Tras cinco días se va de alta para finalizar tratamiento de forma domiciliaria (cefditoreno 400mg cada 12 horas durante 5 días).

### **¿SE HA REALIZADO UN CORRECTO DIAGNÓSTICO DE SEPSIS?**

Se trata de un paciente que cumple criterios de sepsis, ya que presenta al menos dos variables alteradas del qSOFA: a su llegada se encontraba taquipneico (>22 rpm) y desorientado con lenguaje incoherente (Glasgow de 13). Y un SOFA mayor de 2 puntos presentando:

- **PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>: 146,19 mmHg (3 puntos)**
- **Plaquetas: 132 x10<sup>3</sup>/uL(1 punto)**
- **Escala Glasgow: 13-14 (1 punto)**
- **Creatinina: 1,29 mg/dL (1 punto).**

Realizándose un correcto diagnóstico del paciente.

### **¿SE HA SEGUIDO UN CORRECTO PROTOCOLO DE ABORDAJE EN CUANTO A SU MANEJO?**

Los cultivos se realizaron sin un periodo de lavado de la fosfomicina (la urgencia clínica no lo permitió) y a pesar de que esto podría haber interferido en los resultados, no fue el caso debido al corto periodo de tratamiento.

Inició como tratamiento empírico ceftriaxona iv 2 g/24h, más sueroterapia y furosemida para estabilizar hemodinamicamente. La pauta antibiótica se considera apropiada ya que se instauró de manera precoz y se trata de una cefalosporina de amplio espectro pautada a dosis plenas con indicación para una infección de origen comunitario. Quizás se podría haber asociado a un aminoglucósido para cubrir un mayor espectro, pero

dada la afección renal y edad del paciente se optó por no ponerlo.

Tras resultados de los cultivos y antibiograma se vio que se trataba de *E. coli* sensible a amoxicilina/clavulánico, cefalosporinas de segunda y tercera generación, aminoglucósidos, quinolonas y fosfomicina. Por ello, se decidió mantener el tratamiento dirigido con cefalosporinas de tercera generación, desescalando a cefditoreno oral en el momento que la clínica lo permitió.

Finalmente, tras cinco días, se decidió el alta debido a la mejoría clínica: estable hemodinamicamente, afebril, Glasgow de 15, PCR con tendencia descendente (77,2 mg/L) y una creatinina corregida (0,72 mg/dl). Se le pautó tratamiento domiciliario de cefditoreno 400mg cada 12 horas durante 5 días más, cubriendo un total de 10 días.

Podemos decir que el protocolo de actuación se ajusta a lo establecido en las guías de referencia.

## BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup> León C, García-Castrillo L, Moya M, Artigas A, Borges M, Candel FJ, et al. Documento de Consenso (SEMES-SEMICYUC). Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los Servicios de Urgencias hospitalarios. *Med Intensiva*. 2007; 31(7):375-387.

<sup>2</sup> Fisterra.com [sitio web] Guía clínica de Sepsis en adultos. 2018 [Acceso Octubre de 2019] Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/sepsis/>

<sup>3</sup> Sánchez-Conrado A, Mata A. Sepsis. Guías de Actuación en Urgencias. Clínica Universidad de Navarra. 2018; 271-285.

<sup>4</sup> Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801–810.

<sup>5</sup> Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017 Mar;43(3):304-377.

<sup>6</sup> Borges Sá M. Código Sepsis. Documento de consenso. 2014. Disponible en: <https://www.seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/2016/SEPSIS-DOCUMENTO-DE-CONSENSO.pdf>

<sup>7</sup> Overview | Sepsis | Quality standards | NICE [Internet]. Nice.org.uk. 2020 [cited 6 January 2020]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs161>

<sup>8</sup> Gotts J, Matthay M. Sepsis: pathophysiology and clinical management.

<sup>9</sup> Sáez-Lorenzo L. Revisión y actualización de la fluidoterapia de reanimación en el paciente con shock hipovolémico de origen traumático. *Revista Enfermería Castilla y León*. 2016;8(1).

<sup>10</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa de 15.01.18. Soluciones de hidroxietil-almidón: recomendación de suspensión de comercialización. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI\\_MUH\\_FV\\_1\\_2018\\_HIDROXIETILALMIDON.pdf?x17133](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI_MUH_FV_1_2018_HIDROXIETILALMIDON.pdf?x17133)

<sup>11</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa de 28.03.19. Soluciones de hidroxietil-almidón: inicio del programa de acceso controlado. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI\\_MUH\\_FV-4-2019-Hidroxietil-HEA.pdf?x17133](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI_MUH_FV-4-2019-Hidroxietil-HEA.pdf?x17133)

<sup>12</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica noradrenalina. 2018. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62002/FT\\_62002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62002/FT_62002.html)

<sup>13</sup> Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Crit Care Med*. 2018;46(6):997-1000.

<sup>14</sup> Guía Andaluza: Del Arco A, De la Torre J, Olalla J, Prada J, Mora E, Gaspar I et al. Guías de Tratamiento Antibiótico Empírico. Grupo PROA Agencia Sanitaria Costa del Sol y Distrito Atención Primaria Costa del Sol. 2018: 49-52.

<sup>15</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de información Online de Medicamentos de la AEMPS. Ficha técnica de anfotericina B liposomal (Ambisome®) [sitio web] Acceso octubre del 2019. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61117/61117\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61117/61117_ft.pdf)

<sup>16</sup> Armiñanzas C, Fernández M, Gutiérrez M, González C, Arnaiz F, Arnaiz A et al. Uso racional de los antibióticos y multirresistencia. Nuevos antimicrobianos. *Rev Med Valdecilla*. 2016;1(1): 38-41.

<sup>17</sup> Priego J, Olaechea P. Puesta al día en nuevos antibióticos. Puesta al día del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis. 2016:30-33.

## 4. SEDOANALGESIA EN EL PACIENTE CRÍTICO.

**AUTORES: SARA DONAIRE MARTÍNEZ, BÁRBARA ANGUITA MONTENEGRO, MARÍA LUQUE JIMÉNEZ, MARÍA TERESA FRANCO SERENO. MARÍA CARMEN ESPINOSA GONZÁLEZ.**

**HOSPITAL GENERAL DE CIUDAD REAL.**

### 1. INTRODUCCIÓN

El manejo del dolor y de la analgesia son parte integral del abordaje terapéutico de los pacientes críticos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Nuestro objetivo será proporcionar un nivel óptimo de comodidad junto a seguridad, reducir la ansiedad y la desorientación, facilitar el sueño, controlar adecuadamente el dolor y prevenir/controlar el delirium y el síndrome de abstinencia<sup>1</sup>.

En la práctica clínica el manejo del dolor es complejo. Acometer de forma efectiva en la evaluación y manejo del dolor es fundamental, teniendo en cuenta propiedades de los pacientes críticos: dificultad para comunicarse, alteración del nivel de conciencia, ventilación mecánica (VM), necesidad de realizar procedimientos, el uso de dispositivos invasivos, la alteración del sueño y la falta de movilidad adecuada<sup>2</sup>.

El uso de sedantes busca reducir la ansiedad, prevenir lesiones relacionadas con la agitación y el propio estrés/adaptación a la VM. Estos fármacos pueden ocasionar un aumento en la morbi/mortalidad. Es de vital importancia que se reevalúe a diario el nivel de sedación óptimo utilizando escalas válidas<sup>2</sup>.

### 2. ANALGESIA: MANEJO DEL DOLOR

El dolor se define como “una experiencia no placentera emocional y sensitiva que se asocia con daño tisular real o potencial, o descrita en términos de ese daño”<sup>3</sup>.

Es sabido que el dolor intenso afecta negativamente la condición clínica del paciente (inestabilidad hemodinámica-respiratoria, inmunosupresión, entre otras). De ahí que para un buen control del mismo se requiera la implementación de protocolos de manejo.

El dolor suele ser infravalorado y, como consecuencia, insuficientemente tratado pudiendo ser un factor de riesgo para desarrollar síndrome de estrés postraumático o dolor crónico tras el alta en UCI<sup>4</sup>.

Se dispone de métodos de evaluación válidos para ser utilizados en pacientes adultos críticamente enfermos. Entre ellos destacamos el uso de escalas como la analógica visual (EVA), la verbal numérica (EVN) y/o la Escala de Conductas Indicadoras de Dolor (ESCID)<sup>4</sup>.

La escala EVN será utilizada para aquellos que puedan hablar y la EVA para los que no puedan, pero estén conscientes. Para la evaluación del dolor en el paciente no comunicativo o bajo sedación profunda se utilizará la ESCID<sup>4</sup>.

Tras una adecuada valoración del dolor se elegirá el tratamiento analgésico más apropiado según las características del paciente. Este tratamiento engloba tanto la terapia no farmacológica (musicoterapia, mindfulness, electroestimulación o masajes) como la farmacológica<sup>5</sup>.

## 2.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

### A) OPIOIDES

**MORFINA:** Debido a su baja liposolubilidad es una opción adecuada para pacientes obesos<sup>6</sup>. Sin embargo, sugiere evitar su uso de forma rutinaria en pacientes con infarto agudo de miocardio<sup>5</sup> o con insuficiencia renal, ya que, puede producirse acumulación de sus metabolitos activos y sedación prolongada. Se recomienda una dosis de inicio de 0.05 mg/kg en bolo en 5-10 minutos y un mantenimiento en perfusión continua que puede variar de 1 a 10 mg/h. Su efecto máximo aparece en los primeros 10-15 minutos tras la administración intravenosa (IV)<sup>6</sup>. Reacciones adversas (RA): confusión, cefalea, somnolencia, estreñimiento, miosis, depresión respiratoria, hipotensión, retención urinaria, prurito<sup>7</sup>, etc.

**FENTANILO:** De elección en pacientes ventilados con inestabilidad hemodinámica. Es liposoluble y de metabolismo hepático. Presenta un tiempo de inicio de acción corto (30 segundos) y una duración del efecto más breve que la morfina (30-60 min). Su Pka es de 8.4, por lo que en situación de acidosis hace que disminuya la potencia analgésica y en situación de alcalosis aumente<sup>6</sup>. En Oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) se recomienda no utilizar debido al grado de atrapamiento por el circuito<sup>5</sup>. Se recomienda una dosis de 0,25-0,75 µg/kg/h, puede administrarse en bolos de 50-100 µg y en perfusión continua de 25-100 µg/h<sup>8</sup>. RA: semejantes a morfina, aunque causan menor hipotensión<sup>4</sup>.

**REMIFENTANILO:** Duración ultracorta con inicio de acción inmediato. Su metabolismo es a través de esterasas plasmáticas y tisulares y de eliminación por vía renal<sup>6</sup>. Se recomienda su uso en el postoperatorio de cirugía cardíaca para disminuir el tiempo en VM, así como junto a propofol en la sedación durante la hipotermia terapéutica después de un paro cardíaco. También es utilizado en insuficiencia renal para disminuir el tiempo en VM y estancia en UCI, así como, en pacientes neurocríticos

para acortar el tiempo de despertar y permitir su evaluación neurológica. En pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda se sugiere evitar dosis altas para prevenir la hiperalgesia asociada con su uso<sup>5</sup>. Se recomienda evitar bolo, iniciar la perfusión a un ritmo de 0,05-1 µg/kg/min, para dosis analgésica: 0.5 – 3 µg/kg/h y dosis sedante: 3 – 12 µg/kg/h<sup>8</sup>. RA: semejantes a morfina.

## **B) TRATAMIENTO COADYUVANTE A LOS OPIOIDES**

Pese a que los opioides continúan siendo la primera línea de tratamiento para el dolor en la mayoría de los pacientes de UCI, la preocupación por sus RA (sedación excesiva, delirium, depresión respiratoria, ileo, etc), ha llevado a un abordaje con “analgesia –Multimodal”, entre los fármacos más utilizados: paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ketamina, entre otros<sup>3</sup>.

## **3. SEDACIÓN**

La administración de sedantes una vez ha sido controlado el dolor es fundamental en el tratamiento de los pacientes críticos<sup>4</sup>. Es importante obtener en cada momento el nivel de sedación adecuado según la situación clínica del paciente.

Las Guías de Práctica Clínica<sup>2,5</sup> sugieren utilizar sedación superficial que permita adaptarlo a VM, interrupción diaria de sedación, evaluación del estado neurológico, así como usar escalas de sedación según objetivos individualizados. Una de las más utilizada es la Richmonn Agitation Sedation Scale (RASS)<sup>4</sup>.

La escala RASS es de carácter subjetivo y evalúa la profundidad de sedación. Consta de 10 puntos, en la que los valores positivos indican agitación y los valores negativos son usados para analizar el grado de sedación. Así el nivel 0 correspondería a un paciente tranquilo y despierto, el nivel +4 a la situación de máxima agitación y el nivel -5 al de mayor depresión del nivel de conciencia<sup>4</sup>.

La elección del fármaco sedante dependerá de sus particularidades farmacocinéticas y farmacodinámicas, además de las características fisiopatológicas del paciente<sup>6</sup>. Se aconseja utilizar estrategias de sedación con fármacos no benzodiacepínicos frente a las benzodiacepinas (BDZ) para mejorar el destete precoz de la VM<sup>4</sup>.

Las principales características de los fármacos sedantes candidatos a ser usados en los pacientes críticos son las siguientes:

### 3.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

#### A) BENZODIACEPINAS (BDZ):

Las BDZ atraviesan la barrera hematoencefálica realizando su acción sobre el receptor GABA<sub>A</sub>. Son agentes con efectos sedantes, ansiolíticos e hipnóticos. A pesar de carecer de efectos analgésicos, pueden actuar como adyuvantes de los opioides al modular la respuesta anticipatoria al dolor. En pacientes hemodinámicamente inestables podrían presentar hipotensión con el inicio de la sedación. La BDZ habitualmente utilizada en UCI para la sedación en perfusión continua es midazolam (MDZ) (dosis máx. 0,25 mg/Kg/h)<sup>6</sup> aunque se recomiendan los bolos intermitentes. Además, se sugiere evitar el aumento de dosis nocturnas, siendo preferible no emplearlas en pacientes con alto riesgo de delirium<sup>5</sup>.

|  | Diazepam                    | Lorazepam                                   | Midazolam                           | Clorazepato |
|--|-----------------------------|---|-------------------------------------|-------------|
| <b>Comienzo de la acción (min)</b>     | 2-5                         | 5-20  | 2-5                                 | 5-10        |
| <b>Duración del efecto (horas)</b>     | 15-60                       | 12  | 1-3                                 | 30-60       |
| <b>Acumulación en IR</b>               | Si                          | No  | Si                                  | Si          |
| <b>Acumulación en IH</b>               | Si                          | No  | Si                                  | Si          |
| <b>Semivida de eliminación (horas)</b> | 24-120                      | 10-20                                       | 1-10                                | 40-60       |
| <b>Metabolitos activos</b>             | Si                          | No  | Si                                  | Si          |
| <b>Interacciones CYP3A4</b>            | Si                          | No  | Si                                  | Si          |
| <b>RA</b>                              | Hipotensión, tromboflebitis | Tromboflebitis, toxicidad de propilenglicol | Hipotensión, depresión respiratoria | Confusión   |

Tabla 1. Características BDZ sedación<sup>6</sup>

#### B) PROPOFOL:

El propofol interacciona con el lugar alostérico para anestésicos generales en GABA<sub>A</sub>. Es un fármaco liposoluble con propiedades sedantes e hipnóticas a dosis bajas. Posee un comienzo rápido (1-2 min) pero una corta duración (3-5 min excepto si la perfusión es prolongada). En el paciente crítico, el aclaramiento del propofol es menor que en la población general debido a la disminución del flujo hepático. La perfusión de inicio es de 0,5 mg/kg/h incrementando 0,5 mg/kg/h cada 5-10 min según respuesta clínica (Dosis max. 0,5-3 mg/kg/h)<sup>6</sup>. RA: síndrome de infusión de propofol

(hipercalcemia, rabdomiolisis, hipertrigliceridemia, acidosis metabólica, arritmias, etc)<sup>9</sup>.

### **C) ALFA- 2- AGONISTAS:**

El mecanismo de acción de los  $\alpha$ -2-agonistas consiste en disminuir los niveles presinápticos de calcio inhibiendo la liberación de noradrenalina, lo que ocasionará una reducción neta del tono simpático. Poseen cierta acción ansiolítica y no deprimen el centro respiratorio. Además, potencian la acción de los opioides gracias a su efecto analgésico moderado<sup>6</sup>.

Los alfa-2-agonistas más utilizados en UCI son **clonidina** para administración vía oral (vo) utilizar una dosis inicial de 0.15 mg (150  $\mu$ g)/12h, existe la posibilidad de Fórmula Magistral para administración iv con bolo inicial de 0,5  $\mu$ g/kg, seguido de infusión continua a 1-2  $\mu$ g/kg/h<sup>4,8</sup> y **dexmedetomidina** que posee una afinidad 8 veces mayor por los receptores alfa-2<sup>6</sup>. Aporta una “sedación cooperativa” con despertar del paciente al estímulo, quedando de nuevo dormido tras el reposo. No produce depresión respiratoria, aunque sí presenta riesgo de bloqueo cardíaco secundario<sup>4</sup>.

Se recomienda evitar el uso generalizado de dosis de carga de dexmedetomidina en el paciente crítico. Cuando se requiera, se sugiere utilizar < 1 $\mu$ g/kg y durante > 20 min. La velocidad de perfusión inicial es de 0,7  $\mu$ g/kg/h, pudiendo ajustarse gradualmente dentro del rango de dosis de 0,2 a 1,4  $\mu$ g/kg/h con el fin de alcanzar el nivel deseado de sedación en función de la respuesta del paciente (Dosis max: 1,4  $\mu$ g/kg/h)<sup>1</sup>. Se sugiere titular con sedantes diferentes a dexmedetomidina cuando se requiera sedación profunda y evitar dosis superiores a 1,4  $\mu$ g/kg/h<sup>4,8</sup>. En los pacientes con bradicardia y repercusión hemodinámica disminuir la dosis de mantenimiento o interrumpirla temporalmente<sup>5</sup>.

Actualmente la financiación de dexmedetomidina por el sistema nacional de salud (SNS) está limitada a las siguientes indicaciones<sup>10</sup>:

- Paciente previamente sedado con GABAérgicos que desarrolla síndrome de abstinencia al ir eliminando el sedante para iniciar la desconexión de la VM.
- Paciente con sedación difícil con los fármacos habituales por tolerancia, toxicidad o fracaso terapéutico precoz que impida mantener a un paciente en nivel de sedación RASS 0 a -3.
- Paciente en el que repetidamente fracasan las pruebas de ventilación espontánea al reducir los sedantes habituales, por presentar descarga adrenérgica y agitación o pánico, impidiendo la retirada de la VM.
- Paciente en sedación RASS 0 a -3 en proceso de desconexión de la VM en el que otros sedantes afectan al centro respiratorio e impiden avanzar en la desconexión.

- Paciente en VM que desarrolla delirio.

### **C) BARBITÚRICOS:**

Derivados de ácido barbitúrico. Poseen un rango terapéutico estrecho, por lo que es difícil conseguir el efecto deseado sin provocar depresión del sistema nervioso central. A bajas dosis se unen al receptor del GABA<sub>A</sub> potenciando sus efectos. Utilizados a dosis subanestésicas son sedantes efectivos, aunque no producen amnesia ni analgesia; sin embargo, provocan depresión miocárdica y vasodilatación con hipotensión y taquicardia reactiva, por lo que no se recomiendan para la sedación de rutina de los pacientes críticos<sup>4</sup>. El más utilizado es el Tiopental administrado a dosis de carga de 3-5 mg/kg, seguida de una perfusión continua a 0,1-0,5 mg/kg/min<sup>1</sup>. Su uso o el pentobarbital está reservado en casos de hipertensión endocraneana refractaria a otras medidas terapéuticas<sup>5</sup>.

### **D) KETAMINA:**

Derivado de la fenciclidina, es un anestésico general con efecto analgésico de acción rápida que consigue una conservación del reflejo faríngeo-laríngeo y estímulo cardiorrespiratorio<sup>4</sup>. Puede ser una alternativa en sedaciones superficiales de corta duración para pacientes con inestabilidad hemodinámica<sup>5</sup>. Aunque existen estudios sobre su empleo en infusión continua con buena calidad de sedoanalgesia, no se aconseja su empleo rutinario para sedación prolongada en el paciente crítico por sus RA (alucinaciones, aumento de la presión intracraneal...). La dosis eficaz para sedación IV es de 0,2 a 0,75 mg/kg administrada por encima de 2 a 3 minutos, seguida por una perfusión continua de 5 a 20 µg/kg/min con o sin suplemento de oxígeno<sup>4</sup>.

### **E) ETOMIDATO:**

El etomidato está indicado en la inducción de anestesia general y sedación durante periodos cortos de tiempo<sup>11</sup>. El inicio de la acción es muy rápido (30 min) y duración 3-10 min. En caso de inyección muy rápida puede producirse una mioclonía, la irritación venosa mejora diluyendo el fármaco o usando opioides previamente. Las dosis repetidas o perfusiones elevadas dan lugar a una supresión suprarrenal significativa. La dosis eficaz es de 0,2-0,4 mg/kg IV en inducción anestésica y 5-8 µg/kg/min durante periodos cortos<sup>11</sup>.

## 4. SINDROMES DE RETIRADA

Una vez revisados los diferentes fármacos sedo-analgésicos y recordando el hecho de que los pacientes críticos son los que suelen padecer las complicaciones de su administración a largo plazo (tolerancia, tiempo de recuperación prolongada, dependencia, etc), es necesario tener claro las indicaciones precisas, con unos objetivos finales claros, para evitar así la iatrogenia innecesaria<sup>12</sup>. Sin poder dejar de mencionar dos grandes síndromes en la retirada o con el uso concomitante de estos fármacos<sup>5</sup>:

- Delirium: tiene una elevada incidencia en el enfermo crítico, siendo un factor independiente de mortalidad y estancia prolongada en UCI. El primer paso es diagnóstico temprano, reducir factores de riesgo y adecuar el nivel de sedación; entre los fármacos para su manejo destacamos, antipsicóticos y/o dexmedetomidina.
- Síndrome de abstinencia: para evitar su aparición se aconseja reevaluación diaria del mismo, sobre todo si el paciente se ha manejado con sedantes y opiáceos a dosis elevadas y de forma combinada durante >48h, para ello se recomienda uso de protocolos hospitalarios.

En este escenario el farmacéutico posee un papel fundamental. Su principal función será la de prevenir, identificar y resolver problemas relacionados con el medicamento con el fin de asegurar la eficacia y seguridad. Para alcanzar este propósito algunas de las intervenciones consistirán en: la validación de las prescripciones, ajuste de la posología a insuficiencia renal o hepática, detección de interacciones medicamentosas, conciliación farmacológica, desarrollo de estrategias que reduzcan los RA o recomendaciones farmacoterapéuticas que guíen al resto de profesionales sanitarios.

## 5. CASO PRÁCTICO

### Motivo de ingreso

Edema agudo de pulmón (EAP) secundario a infarto inferior no revascularizado.

### Antecedentes personales

Varón de 48 años. Fumador de 20-30 cigarrillos al día, hábito enólico activo y consumidor de cocaína. Hipertensión arterial y dislipemia no tratada.

### Evolución clínica y tratamiento

En las primeras horas de estancia en UCI, presenta clínica de insuficiencia cardiaca congestiva que precisa gafas de alto flujo, además de asociar tratamiento para el EAP y síndrome coronario agudo (nitroglicerina, furosemida, enoxaparina y antiagregantes). La ecografía trastorácica, muestra datos de disfunción ventricular moderada, alteración contractilidad y ausencia de valvulopatías.

A las 24 horas, se realiza reperfusión coronaria percutánea con evolución clínica desfavorable inmediata. Por agitación intensa multifactorial (hipoxemia secundaria a EAP y privación) precisó sedación, intubación endotraqueal y conexión a VM.

Los problemas que presentó desde el punto de control de sedoanalgesia:

- 1.- Delirium hiperactivo.
- 2.- Desadaptación a nivel respiratorio de VM.
- 3.- Retirada de la VM (destete). Síndrome de abstinencia

En los primeros días, predominio intenso de agitación psicomotriz, delirio, alucinaciones, etc, en el contexto clínico de delirium hiperactivo. Para su manejo precisó, neurolepticos (tiaprida, haloperidol), BDZ (clorazepato) y perfusión de propofol, que impidió la progresión clínica respiratoria.

Una vez controlado el delirium, desadaptación de la VM (asincronías respiratorias, desaturación) pese al aumento de requerimiento de dosis de MDZ, propofol, fentanilo y dosis máximas de tiaprida. El paciente llega a alcanzar el nivel RASS-4. Por mala evolución clínica (neumonía nosocomial con criterios de distrés respiratorio agudo (ARDS), preciso sedoanalgesia prolongada en perfusión continua. En controles rutinarios se observa hipertrigliceridemia por lo que se decide suspender propofol.

Pasada la insuficiencia respiratoria secundaria ARDS, se inicia el destete. La retirada de la sedación es paulatina, con inicio simultáneo con clonidina, asumiendo un más que probable escenario de síndrome de abstinencia. No obstante, se confirmó el peor escenario junto a fracaso clínico de la acción terapéutica, que lleva a la interrupción de clonidina (persistencia: agitación y delirio) e inicio de dexmedetomidina, buscando el efecto de una sedación cooperativa. Dosis inicial de dexmedetomidina 0,7 µg/kg/h, subiendo hasta dosis máximas (1,4 µg/kg/h), con necesidad de bolos puntuales de BDZ. A pesar de haber alcanzado dosis máximas, el paciente continuó presentando agitación psicomotriz por lo que se decidió suspender y reintroducir sedación iv (propofol, MDZ y remifentanilo).

Concomitantemente durante su evolución en UCI el paciente presentó neumonía necrotizante bilateral abscesificada complicada con fistula broncopleurales secundaria a *Escherichiacoli* y *Candidaalbicans* que le ocasionó fallo multiorgánico y exitus.

### **¿Fue adecuado el manejo de la sedoanalgesia en el paciente?**

En algunas guías clínicas<sup>2,4</sup> se recomienda iniciar la sedación con fármacos distintos a las BDZ como propofol para mejorar el destete precoz. En el caso de este paciente se inició la sedación con perfusión de MDZ, que dentro de este grupo farmacoterapéutico es la más usada. El paciente desarrolló hipotensión posiblemente causada por el uso de MDZ<sup>4</sup>, requiriendo soporte vasoactivo.

El paciente presentó desadaptación a la VM, a pesar del uso de bolos de MDZ y dosis máximas de otros fármacos sedantes como propofol, que fue retirado por el desarrollo de hipertrigliceridemia<sup>9</sup>.

Para la retirada de la VM (destete) se utilizaron fármacos  $\alpha$ -2-agonistas: clonidina y dexmedetomidina<sup>6</sup>. La dexmedetomidina se encuentra financiada por el SNS en ciertos escenarios clínicos, como es el caso de este paciente, “previamente sedado con GABAérgicos que desarrolló síndrome de abstinencia al ir eliminando el sedante para iniciar la desconexión de la VM”. No se utilizó dosis de carga, sino una perfusión a las velocidades recomendadas durante varios días y llegando a alcanzar la dosis máxima.

Debido a los antecedentes de abuso de sustancias y de enfermedad coronaria que propició ingreso e hipoxia entre otros, el paciente desarrolló durante el ingreso delirium, que fue tratado con tiaprizal y clorazepato<sup>5,6</sup>, añadiéndose posteriormente haloperidol<sup>4</sup>.

Por lo tanto, el manejo de la sedoanalgesia en este paciente sí se corresponde a las recomendaciones dadas en las guías. A pesar de ello el resultado no fue el esperado ya que en ocasiones la práctica no se corresponde con la teoría. Así se observa con la dexmedetomidina, que, a pesar de los buenos resultados en la práctica habitual, fue necesaria su retirada por fracaso terapéutico en el destete de la VM en paciente con delirium / síndrome de abstinencia.

Para facilitar la prescripción y validación de medicamentos utilizados en sedoanalgesia, sería recomendable disponer de protocolos en las unidades de pacientes críticos para establecer los pasos a seguir y optimizar los resultados del uso de este grupo de fármacos.

Como conclusión, el papel del farmacéutico clínico en una UCI puede suponer una mayor efectividad y eficiencia en la prescripción, además de reducir los posibles errores de medicación derivados de la naturaleza o el estado crítico de los pacientes, a la polifarmacia, al uso de medicamentos de alto riesgo y a la mayor frecuencia de cambios en la farmacoterapia<sup>13,14</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup> Celis-Rodríguez E, Birchenall C, de la Cal MA, Castorena Arellano G, Hernandez A, Ceraso D, et al. Clinical practice guidelines for evidence-based management of sedoanalgesia in critically ill adult patients. *Med intensiva*. 2013;37:519-74

<sup>2</sup> Devlin et al, Guías de práctica clínica para el manejo del dolor, la agitación/sedación, el delirium, la inmovilidad y las alteraciones del sueño

en pacientes adultos en la UCI. Guías PADIS 2018. Crit Care Med 2018; 46:e825–e873

<sup>3</sup> Loeser JD, Treede R-D: The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. Pain 2008; 137:473–477

<sup>4</sup> Carrilero López C, Castillo Lag D, Garcia Victoria J et al. Desarrollo e implementación de un protocolo de sedación, analgesia y control de delirio en UCI. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete; 2014.

<sup>5</sup> Celis-Rodríguez E, Díaz Cortés JC, Cárdenas Bolívar YR et al. Guías de práctica clínica basadas en la evidencia para el manejo de la sedoanalgesia y delirium en el paciente adulto críticamente enfermo. Med Intensiva;2019.<https://doi.org/10.1016/j.medin.2019.07.013>

<sup>6</sup> Moreno Perulero M, Areas del Águila V, Campanario López I et al. Documento de apoyo a la Validación de Tratamientos Farmacoterapéuticos. 2ª ed. Ciudad Real: Hospital General Universitario de Ciudad Real; 2014, ISBN 978-84-6971735-6

<sup>7</sup> Prospecto Morfina B. Braun 20 Mg/MI Solución Inyectable [Internet]. Cima.aemps.es. 2015;Availablefrom: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/42592/Prospecto\\_42592.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/42592/Prospecto_42592.html)

<sup>8</sup> García Sánchez M, Giménez-Esparza Vich C, Alcántara Carmona S. Protocolos de analgosedación en pacientes con infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) en caso de desabastecimiento. Grupo de trabajo de sedación, analgesia y delirium de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC).

<sup>9</sup> Ficha Técnica Propofol Sandoz 10 Mg/MI Emulsión Inyectable y para Perfusión EFG [Internet]. Cima.aemps.es. 2019; Available from:[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/76391/FT\\_76391.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/76391/FT_76391.html)

<sup>10</sup> Grupo De Sedación y Analgesia (GTSA) de la SEMICYUC. Indicaciones Dexmedetomidina en el Paciente Crítico. Sociedad Española de medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias; 2014.

<sup>11</sup> Ficha Técnica Etomidato -Lipuro 2 Mg/MI Emulsión Inyectable [Internet]. Cima.aemps.es; 2019. Available from:[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64095/FT\\_64095.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64095/FT_64095.html)

<sup>12</sup> Chávez Grimaldi O, Mendoza M, Acuña E et al. Sedación de pacientes en Ventilación Mecánica.Parte II.Medicrit 2005; 2(5):72-78

<sup>13</sup> Klopotoska JE, Kuiper R, Van Kan HJ, de Pont AC, Dijkgraaf MG,Lie-A-Huen, et al. On-ward participation of a hospital pharmacist in a Dutch intensive care unit reduces prescribing errorsand related patient harm: an intervention study. Crit Care.2010;14:R174, <http://dx.doi.org/10.1186/cc92782>.

<sup>14</sup> Johansen E, Haustreis SM, Mowinckel AS, Ytrebo LM.Effects of

implementing a clinical pharmacist service in a mixed Norwegian ICU. *Eur J Hosp Pharm.* 2016;23:197--202,<http://dx.doi.org/10.1136/ejhpharm-2015-000751>

## 5. NUTRICIÓN EN EL PACIENTE CRÍTICO.

**AUTORES: INMACULADA MARTÍN NIÑO, ANDREA PORTELA SOTELO, JAIME FERNÁNDEZ-BRAVO RODRIGO, GEMA MARCOS PÉREZ, ANA VALLADOLID WALSH.**

**HOSPITAL VIRGEN DE LA LUZ. CUENCA**

### 1. INFORMACIÓN

El paciente crítico se caracteriza por una situación de hipercatabolismo y cambios metabólicos como parte de su respuesta adaptativa al proceso agudo<sup>1</sup>. Puede presentar también, una respuesta inflamatoria sistémica con aumento de la morbilidad infecciosa y disfunción multiorgánica. El soporte nutricional es primordial para prevenir la desnutrición asociada a la enfermedad y a la pérdida de masa muscular<sup>2</sup>.

Es necesario realizar una adecuada valoración nutricional para determinar los nutrientes que deben ser aportados, seleccionar la vía de administración y el momento de inicio del soporte nutricional, así como el aporte de farmaconutrientes<sup>3</sup>. No debe iniciarse el soporte nutricional hasta que el paciente esté hemodinámicamente estable. Las consecuencias de un inadecuado soporte nutricional pueden conllevar<sup>1</sup>:

- **Sobrenutrición:**

- Aumento de infecciones.
- Hiperglucemia.
- Colestasis y disfunción hepática.
- Dificultad en el destete de ventilación mecánica.
- Hipertrigliceridemia.
- Hipercapnia.

- **Infranutrición:**

- Aumento de infecciones.
- Dificultad en cicatrización.
- Pérdida de masa y función muscular.
- Dificultad en el destete de ventilación mecánica.
- Inmunosupresión.

- Úlceras por presión.

## 2. VALORACIÓN NUTRICIONAL:

Aunque no se disponen actualmente de herramientas validadas para la evaluación del paciente crítico, se recomienda una evaluación clínica general que incluya, anamnesis, informe de pérdida de peso involuntaria o disminución del rendimiento físico previo a su admisión en la Unidad Cuidados Intensivos (UCI), examen físico, evaluación de la composición corporal y, si es posible, masa muscular y fuerza<sup>4,5</sup>. Además, se considera riesgo de desnutrición una estancia >48horas en UCI<sup>4</sup>.

## 3. REQUERIMIENTOS NUTRICIONALES:

### • Requerimientos calóricos

Para su determinación es necesario tener en cuenta las diferentes fases del proceso crítico<sup>6</sup>:

- Fase aguda: se divide en periodo temprano, de inestabilidad metabólica y aumento del catabolismo, y periodo tardío, de desgaste muscular y estabilización del metabolismo.
- Fase post-aguda: engloba una posterior mejoría y/o cronificación del estado del paciente.

Se debe considerar la terapia nutricional para todos los pacientes que ingresen en UCI, especialmente en aquellos cuya estancia se prevea >48h<sup>4</sup>.

La reintroducción de la dieta debe hacerse de forma progresiva, para intentar en la medida posible, evitar el síndrome de realimentación<sup>4</sup>.

La vía oral (VO) es de elección frente a la enteral o parenteral, en aquellos pacientes con capacidad de ingesta oral, siempre y cuando se puedan cubrir aproximadamente el 70% de los requerimientos dentro de la primera semana. En aquellos casos en los que la vía oral no sea posible y/o esté contraindicada, se recomienda iniciar NE temprana. Si tampoco es posible y/o está contraindicada se podría iniciar nutrición parenteral (NP)<sup>4</sup>.

La técnica *gold standard* para la determinación de requerimientos es la calorimetría indirecta. En su ausencia, se pueden calcular mediante ecuaciones predictivas a partir de variables antropométricas<sup>1,3,7</sup>:

- 20-25 Kcal/Kg/día en fase aguda.
- 25-30 Kcal/Kg/día en fase de estabilización.
- Harris-Benedict multiplicado por<sup>1,3,7-9</sup>:
  - Factor actividad: desde encamado (x1,0) hasta ambulante (x1,3).

- Factor de estrés: desde inanición (x0,9) hasta quemaduras graves (x2,05).

- Penn State<sup>6,10</sup>: empleada en paciente crítico con ventilación mecánica. Se dispone de una ecuación modificada que se ajusta a pacientes edad>60 años e IMC>30 Kg/m<sup>2</sup>.

- Ireton-Jones<sup>6</sup>: empleada en pacientes críticos obesos con ventilación mecánica o espontánea.

En pacientes con IMC<18 Kg/m<sup>2</sup> se recomienda usar el peso actual para evitar el síndrome de realimentación, para el resto de los pacientes se aconseja el peso previo al evento negativo<sup>11</sup>. En obesos se utiliza el peso ajustado<sup>2</sup>.

### • Proteínas

Macronutriente destacado por su papel en la curación de heridas, función inmune, y mantenimiento de la masa corporal magra, representado el 12-16% de las calorías totales<sup>2</sup>. En el paciente crítico, los requerimientos proteicos se incrementan, recomendándose de forma general 1,3mg/kg/día (relación Kcal no proteicas/g Nitrógeno: 80-120)<sup>4</sup>, pudiendo incrementarse hasta 2-2,5 g/Kg/día en situaciones de gran agresión, como en los pacientes quemados<sup>1</sup> o en técnicas de depuración extrarrenales<sup>2,11</sup>.

#### En obesos<sup>1</sup>:

- IMC 30-40 Kg/m<sup>2</sup>: 1,8-2,1 g/Kg peso ideal/día.
- IMC ≥40 Kg/m<sup>2</sup>: 2,1-2,5 g/Kg peso ideal/día.

Existe un grupo de pacientes críticos, grandes quemados y politraumatizados, que pueden beneficiarse del aporte de glutamina, en forma de dipéptido glutamina-alanina 0,2-0,5g/kg/día, complementando tanto la nutrición parenteral (NP) como la nutrición enteral (NE)<sup>3,4</sup>. En el resto de pacientes críticos no hay evidencia de que pueda ser beneficioso su uso, incluso está desaconsejado en pacientes con fracaso renal y hepático<sup>4</sup>.

### • Hidratos de carbono (HC)

Constituyen la principal fuente de energía en el paciente crítico. Los HC representan el 60% de calorías no proteicas (50-55% de los requerimientos energéticos totales), aunque puede conllevar variaciones dependiendo de factores individuales y la severidad de la patología, el aporte máximo es 4g/kg/día y la máxima capacidad oxidativa del organismo es de 4-5 mg/Kg/min<sup>8,10</sup>, teniendo siempre en cuenta que el límite de metabolización de la glucosa intravenosa en adultos es de 7g/Kg/día<sup>9</sup>. Se debe mantener el nivel de glucemia por debajo de 150 mg/dl<sup>10</sup>.

### • Lípidos

Pueden aportar hasta el 40% de calorías no proteicas (30-35% requerimientos energéticos totales), siendo seguro y bien tolerado en una cantidad de 0,7-1,5 g/kg/día de lípidos<sup>1</sup>. Se recomienda ajustar en:

- Triglicéridos >400mg/dl: reducir aporte o evitar<sup>10</sup>.
- Insuficiencia hepática: <1g/Kg/día<sup>12</sup>.
- Quemados: 20-30% del aporte calórico total. Los ácidos grasos (AG) omega-3 estarían indicados en lesión pulmonar aguda, síndrome de distrés respiratorio agudo<sup>10</sup> e insuficiencia hepática<sup>12</sup>. Se recomienda evitar aportes únicos con AG omega-6 por su papel proinflamatorio<sup>10</sup>.

#### • **Electrolitos**

El aporte diario de electrolitos debe realizarse de manera individualizada, considerando tanto la patología como los valores obtenidos en analíticas del paciente.

Los valores estándar de electrolitos son<sup>8</sup>:

- Fosfato: 10-15mmol/1000Kcal.
- Sodio: 60-150mEq/día.
- Potasio: 1mEq/kg/día.
- Calcio: 10-15mEq/día.
- Magnesio: 8-20mEq/día.
- Cloruro y acetato: se ajustan según equilibrio ácido base.

#### • **Vitaminas y oligoelementos**

Una combinación de vitaminas antioxidantes y oligoelementos, incluyendo selenio, zinc y cobre, pueden mejorar los resultados en pacientes críticos<sup>10,13</sup>.

#### • **Agua**

Los aportes recomendados son 25-40ml/Kg/día. Las necesidades hídricas pueden verse aumentadas en fiebre, vómitos o diarrea, o disminuidas en insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca (IC) o edemas<sup>8</sup>.

### **TIPO DE SOPORTE NUTRICIONAL**

La vía de elección es la vía enteral, que debe iniciarse de forma precoz tras estabilizar hemodinámicamente al paciente si el tracto gastrointestinal es funcionante, pero cuando hay disfunción gastrointestinal que dificulta cubrir los requerimientos calórico-proteicos, o bien, la NE está contraindicada, se recurre a la NP<sup>1</sup>.

Algunos pacientes con NP pueden beneficiarse de dosis bajas de NE (NE

“trófica”), siempre que lo toleren, para mantener la función y estructura gastrointestinal<sup>2</sup>.

### Nutrición parenteral

La NP estaría indicada cuando no sea posible y/ o estén contraindicadas, tanto la VO como la enteral. Se recomienda el inicio dentro de los primeros 3-7 días<sup>4</sup>.

Permite la administración directa al torrente sanguíneo bien por vía central, que permite mayor osmolaridad (>900-800mOsm/L), o vía periférica (<800mOsm/L) reservada para periodos breves, <7 días, la osmolaridad de la fórmula limita el aporte de requerimientos<sup>10</sup>. Se infunde con bomba de forma continua durante 24 horas<sup>8</sup>.

Pueden ser, según la elaboración:

- Comercializadas con/sin electrolitos, que se mezclan previamente a la infusión:
  - Tricameral: (lípidos, aminoácidos y glucosa).
  - Bicameral (aminoácidos y glucosa).
- Individualizada: elaborada en el Servicio de Farmacia (SF).

Estaría indicado iniciar NP complementaria cuando el paciente con NE no alcance el 60% de los objetivos calórico-proteicos diarios por vía enteral, de forma que la suma de los aportes de NE+NP cubriría los requerimientos totales del paciente<sup>1</sup>.

Se debe hacer un seguimiento y control de los pacientes de forma periódica, siendo más frecuentes en el paciente crítico. Se incluye<sup>8</sup>:

- Calcio, fósforo, magnesio, función hepática: 2-3 veces/semana.
- Electrolitos, urea, creatinina: diariamente.
- Triacilgliceridos (TAG): semanal.
- Glucosa capilar: cada 3-4 horas, si glucemias>200mg/dl realizar 3/día y en pacientes diabéticos 4 veces/día.
- Balance hídrico: diariamente.
- Vitaminas, minerales, oligoelementos, equilibrio ácido-base: según criterio clínico y duración NP.

Complicaciones:

- Mecánicas: relacionadas con inserción y mantenimiento del catéter. Se

debe examinar diariamente<sup>8,14</sup>.

- Infecciosas: vigilar signos de infección. Puede conllevar a la retirada del catéter y antibioterapia local y sistémica<sup>8,14</sup>.
- Metabólicas:
  - Colestasis y deterioro de la función hepática: monitorizar las enzimas hepáticas, fosfatasa alcalina, bilirrubina y ácidos biliares. Si se producen alteraciones, se modificará la NP<sup>15</sup>:
    - Disminuir glucosa.
    - Limitar lípidos: <1g/Kg/día.
    - Infusión cíclica: ascendente, administrando la NP durante 20 horas al día, posteriormente 18, 16 y hasta 12 horas.
  - Síndrome de realimentación<sup>8</sup>: excesivo aporte calórico en pacientes muy desnutridos. Existe riesgo cuando IMC<16 Kg/m<sup>2</sup>, pérdida de peso involuntaria <15% en 3-6 meses, escasa/nula ingesta en 10 días, niveles bajos de potasio, fósforo o magnesio. Se puede prevenir con:
    - Aporte calórico gradual hasta alcanzar objetivos (cálculo según peso actual).
    - Reposición electrolítica previa a NP.
    - Suplementar con tiamina.
  - IC o edema pulmonar: aporte excesivo de líquidos. Adecuar velocidad y volumen<sup>8,14</sup>.
  - Otras: hiper/hipoglucemia, azotemia, acidosis metabólica...

### Nutrición enteral

En aquellos pacientes que la dieta oral este contraindicada y/o no sea posible, siempre y cuando el tracto gastrointestinal sea funcional, la NE será de elección. Consiste en el aporte de nutrientes a través de la vía digestiva, mediante fórmula definida. Se puede administrar por vía nasogástrica, nasoentérica u ostomías, incluyéndose la VO dentro de NE<sup>7</sup>.

La NE preserva tanto la estructura como la función de la mucosa gastrointestinal, reduciéndose la posible translocación bacteriana, el íleo paralítico, y la tasa de infecciones. Por consiguiente, la elección de la NE prima sobre la NP, siempre y cuando sea posible. Como ventajas frente a NP destacan<sup>7</sup>:

- Menos complicaciones y de menor gravedad.

- Fácil de administrar, controlar y preparar.
- Menos traumática, mejor tolerada y económica.

Está indicada en aquellas situaciones patológicas en las que exista imposibilidad para satisfacer los requerimientos calóricos/nutricionales mediante alimentación convencional por vía oral<sup>16</sup>. Destacar su preferencia en insuficiencia respiratoria y hepática (aguda y crónica), sepsis, paciente quirúrgico y traumatológico; paciente crítico, grandes quemados y/u obesos<sup>17</sup>.

Contraindicaciones<sup>7,16,18</sup>:

- Obstrucción o perforación intestinal.
- Inestabilidad hemodinámica.
- Diarrea grave intratable.
- Íleo paralítico.
- Hemorragia digestiva.
- Lesiones abdominales que obliguen a la cirugía de urgencia.

Se recomienda iniciar la NE de forma precoz, en las primeras 48h desde el ingreso. Tras iniciarla, se evalúa su tolerancia, prestando atención al contenido y residuo gástrico, distensión abdominal y peristaltismo<sup>7</sup>.

#### Vías y formas de administración:

- Oral: Exige un tracto digestivo funcionante y un buen nivel de conciencia, conservando la función deglutoria.
- Por sonda<sup>16,19</sup>:
  - Administración discontinua o intermitente en bolo.
  - Goteo rápido e intermitente.
  - Administración continúa.

De elección en el paciente crítico es la administración continua, mediante bombas de infusión, además de ser mejor tolerada, disminuye la distensión gástrica e hiperglucemia. Es la única forma de administración posible en los accesos transpilóricos, dado el riesgo de *dumping* que implica la administración de preparados hiperosmolares mediante un flujo rápido en duodeno/yeyuno.

#### **4. CRITERIOS DE ELECCIÓN Y TIPOS<sup>7,16,18,20</sup>**

Actualmente, hay gran variedad de preparados. Para su elección se debe

tener en cuenta:

- **Edad del paciente.**
- **Capacidad funcional del tubo digestivo.**
- **Enfermedad de base: estado hipermetabólico, necesidad calórico-proteica, limitación de volumen y existencia de algún fracaso orgánico.**
- **Dispositivos de administración.**

Criterios de clasificación NE<sup>7, 16, 18, 19</sup>:

- **Según aporte de nutrientes:**
  - Completas: cubren todas las necesidades nutricionales.
  - Suplementos: cuando el aporte es insuficiente por otras vías.
  - Módulos: aportan un sólo nutriente, para completar una dieta insuficiente.
- **Complejidad de las proteínas:**
  - Poliméricas: proteína intacta.
  - Oligoméricas o peptídicas: proteína hidrolizada, en forma de péptidos o como aminoácidos libres.
- **Contenido proteico:**
  - Normoproteicas: 11-18%.
  - Hiperproteicas: 18-30%.
- **Densidad calórica:**
  - Normocalórica: 1 Kcal/mL.
  - Hipocalóricas: <1Kcal/mL.
  - Hipercalóricas: >1 Kcal/mL.

Además, debe tenerse en cuenta osmolaridad, contenido en lactosa y grasa y la fuente proteica y de HC; la consistencia y el contenido en vitaminas, residuos y fibra.

Concretamente en el paciente crítico, se recomienda las NE hiperproteicas, por su grado de estrés metabólico elevado, e hipercalóricas en situaciones de restricción hídrica<sup>18</sup>.

Complicaciones<sup>7, 16, 19</sup>:

- **Mecánicas:**

- Obstrucción sonda: se previene con el lavado de la sonda con agua, antes y después de la administración del fármaco o fórmula de NE. Previo a la administración por sonda del fármaco, se revisa la compatibilidad de la administración. Se emplea formas líquidas siempre que sea posible.

- Erosión mucosa: se puede prevenir limpiando y cambiando la fijación, rotando la sonda y alternando puntos de apoyo.

- **Infecciosas:**

- Broncoaspiración: puede reducir su incidencia elevando el cabecero de la cama al menos 30 grados junto con un control del residuo gástrico y de la distensión abdominal.

- Sinusitis y otitis media: evitar el uso de sondas gruesas y usar preferiblemente sondas de poliuretano.

- **Contaminación del preparado: Se puede prevenir con la manipulación higiénica del preparado y desechando la fórmula a las 24h tras apertura.**

- **Gastrointestinales (las más frecuentes: 30-50%):**

- Náuseas.

- Vómitos.

- Aumento del residuo gástrico.

- Estreñimiento y diarrea.

Su prevención es complicada dado su origen multifactorial. En caso de que aparezcan se puede valorar cambiar de preparado, modificar la velocidad de infusión, revisión del tratamiento farmacoterapéutico (fármacos que puedan estar implicados en el estreñimiento o la diarrea).

- **Metabólicas:**

- Hiperglucemia: realizar controles de glucemias con intervalos adaptados a la situación del paciente.

## **APORTACIONES DEL FARMACÉUTICO:**

La implicación del farmacéutico en el cuidado nutricional del paciente crítico difiere en cada centro hospitalario, asumiendo funciones en mayor o menor grado. Dichas funciones, comprenden desde la valoración nutricional, la prescripción de la nutrición, la validación farmacéutica: confirmando que la vía de administración y la indicación son adecuadas,

que la fórmula elegida es correcta; hasta la elaboración de la NP en el SF.

En la NP debe prestarse especial atención a las causas de inestabilidad e incompatibilidad de la mezcla<sup>21</sup>:

- **Estabilidad de la emulsión lipídica:** adición de los diferentes componentes de la mezcla en orden correcto, primero aminoácidos y glucosa, añadiendo en último lugar la emulsión lipídica, facilitando la inspección visual.
- **Precipitación calcio-fosfato:** es uno de los principales problemas de compatibilidad, sus consecuencias pueden ser fatales, pudiendo desencadenar una embolia pulmonar. Existen tablas y ecuaciones, según la concentración/porcentaje de aminoácidos en la NP y del tipo de sal de fósforo usado (las sales orgánicas confieren mayor estabilidad) que permiten estimar la cantidad máxima que admitiría la NP.

Los pacientes con dispositivos de alimentación enteral, frecuentemente requieren la administración de medicamentos por esta vía. Las complicaciones atribuidas a medicamentos a través del tubo de administración enteral son significantes en cuanto a falta de beneficio terapéutico y diarrea<sup>20</sup>.

Los diferentes mecanismos por los que se producen interacciones o incompatibilidades entre la NE y determinados medicamentos son la incompatibilidad físico-química, farmacéutica, fisiológica, farmacológica, farmacocinética y farmacodinámica<sup>19</sup>.

Los farmacéuticos pueden proveer la información necesaria en este aspecto. Para intentar evitarlas, se puede intervenir:

- **Simplificando el régimen posológico para imposibilitar la administración de medicamentos al mismo tiempo.**
- **Cambiar vía de administración, o buscar fármacos de terapéutica similar con menos inconvenientes.**
- **La realización de fórmulas magistrales individualizadas compatibles con la administración por sonda sería otra posibilidad a explotar<sup>20</sup>.**

En todos los casos, siempre debe hacerse una evaluación individualizada, con el fin de optimizar el soporte nutricional, especialmente en pacientes críticos.

## **CASO CLÍNICO:**

### Motivo de ingreso:

Mujer de 30 años que acude al Servicio de Urgencias por vómitos incoercibles de dos días de evolución. Presenta dolor abdominal de gran intensidad que irradia a fosa ilíaca, asociado a dos deposiciones líquidas,

sin sangre ni moco. Hipotensión, insuficiencia prerrenal y acidosis metabólica.

Mediante tomografía computarizada abdominal, se evidencia un resultado compatible con pancreatitis aguda.

Antecedentes personales de interés:

- **Sin alergias medicamentosas conocidas.**
- **Hipertensión arterial.**
- **Dislipemia.**
- **Obesidad.**
- **Fumadora.**

Tratamiento habitual:

- **Drospirenona/etinilestradiol 3mg/0,02mg/24h.**
- **Olmesartán/amlodipino 40mg/5mg/24h.**
- **Paroxetina 20mg/24h.**
- **Bromazepam 1,5mg/24h.**

Evolución:

Dada la situación de gravedad, la paciente ingresa a cargo de la UCI con el diagnóstico de pancreatitis aguda grave APACHE II 20, para estabilización hemodinámica.

Tras la estabilización hemodinámica, inicia nutrición dentro de las primeras horas desde el ingreso. Se inicia soporte nutricional con dieta líquida, no siendo tolerada por la paciente, con aparición de dolor abdominal y diarrea.

Valoración nutricional:

- Talla estimada: 175cm.
- Peso: 90,6Kg; peso ajustado:73Kg

Índice de masa corporal: 29,6Kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso grado II-preobesidad).

- Buena masa muscular y abundante panículo adiposo. No pérdida de peso previa.

Por la mala tolerancia oral, se decidió iniciar NP central ajustada a su estado hipercatabólico y aporte de fluidoterapia para completar los requerimientos hídricos.

Composición NP:

- Macronutrientes:
  - HC: glucosa 250g (1000Kcal) 70% del valor calórico total (VCT).
  - Proteínas: aminoácidos 75g (12g de nitrógeno, 300Kcal) 21%; relación Kcal no proteicas/ g N: 95:1. 1 g/Kg/día.
  - Lípidos 15g (135Kcal) 9% del VCT (valores elevados de TAG 415mg/dL).
- Electrolitos: ajustados a los requerimientos.
- Aporte calórico: 1425Kcal/día.

Tras su estancia en la UCI y ante la mejoría clínica y analítica, se decide el traslado a planta de digestivo, donde mantiene el soporte nutricional parenteral hasta que comienza a tolerar dieta líquida.

### **PREGUNTA:**

• **Desde el punto de vista de farmacéutico, ¿Qué se podría haber recomendado?**

- Vía de administración: Actualmente, las guías de nutrición recomiendan el uso de NE en pancreatitis aguda, ya que la NP conlleva hipoatrofia y disfunción en la morfología del páncreas, reservándola para aquellos pacientes con pancreatitis que además presenten obstrucción intestinal, vómitos incoercibles, íleo paralítico o hemorragia digestiva alta. También se ha visto que la NE se asocia con un mejor control de las glucemias. Pese a que lo óptimo sería la vía oral, dada la mala tolerancia por parte de la paciente, antes de iniciar la NPT se podría haber probado tolerancia a la NE por sonda nasogástrica o nasoyeyunal en infusión continua. Se trata de una alternativa segura, pudiéndose iniciar a un ritmo lento de 20ml/h, incrementando la velocidad en función de la tolerancia.
- Composición nutrición: se podría considerar que el aporte energético fuera adecuado (según ecuaciones podría oscilar entre 1425-1800) ya que en los procesos críticos agudos se debe iniciar con requerimientos inferiores, la composición de macronutrientes no estaba equilibrada, debiéndose haber valorado un menor aporte de HC, y mayor de lípidos como proteico.

Para concluir, el soporte nutricional, debe estar individualizado, adaptado en todo momento a la situación clínica del paciente.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- <sup>1</sup> Vaquerizo Alonso C. Nutrición parenteral en el paciente crítico: indicaciones y controversias. Nutr Clin Med 2017;XI(1):26-41.
- <sup>2</sup> McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR,

Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016;40(2):159-211.

<sup>3</sup> Mesejo A, Vaquerizo Alonso C, Acosta Escribano J, Ortiz Leyba C y Montejo González JC. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: Introducción y metodología. Med Intensiva. 2011;35(Supl 1):1-6.

<sup>4</sup> Singer P, Reintam Blaser A, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer M, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clinical Nutrition 38 (2019) 48-79.

<sup>5</sup> Ruiz-Santana S, Arboleda Sánchez JA y Abilés J. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: Valoración del estado nutricional. Med Intensiva. 2011;35(Supl 1):12-16.

<sup>6</sup> Ndahimana D, Kim E. Energy Requirements in Critically Ill Patients. Clin. Nutr. Res. 2018;7:81-90. doi: 10.7762/cnr.2018.7.2.81.

<sup>7</sup> Álvarez Coto B, Calleja Rodríguez C, de Francisco Fernández B, García Díaz B, González Iglesias Ab, Pérez Rodríguez C, et al. Protocolo de Nutrición Enteral. Nutrición Enteral en Pacientes Críticos: Hospital Universitario Central de Asturias. [Internet] 2016. Disponible en: [http://www.hca.es/huca/web/enfermeria/html/f\\_archivos/Protocolo%20de%20Nutricion%20Enteral%20en%20Pacientes%20Criticos%2020160120.pdf](http://www.hca.es/huca/web/enfermeria/html/f_archivos/Protocolo%20de%20Nutricion%20Enteral%20en%20Pacientes%20Criticos%2020160120.pdf)

<sup>8</sup> Merino Torres JF. Comisión de Nutrición Artificial, Dietética y Dietoterapia. Manual de Nutrición Artificial. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Novabernia; 2015. ISBN: 978-84-942244-2-3.

<sup>9</sup> Pereira Cunill JL, Serrano Aguayo P, García Luna PP, Garrido M, Venegas E, Macías Díaz MC et al. Guía de Nutrición. Comisión de Nutrición Hospital Universitario Virgen del Rocío.

<sup>10</sup> Bonet Saris A, Márquez Vácaro JA y Serón Arbeloa C. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: Requerimientos de macronutrientes y micronutrientes. Med Intensiva. 2011;35(Supl 1):17-21.

<sup>11</sup> López Martínez J, Sánchez-Izquierdo Riera JA y Jiménez Jiménez FJ. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: Insuficiencia renal aguda. Med Intensiva. 2011;35(Supl 1):22-27.

<sup>12</sup> Montejo González JC, Mesejo A y Bonet Saris A. Recomendaciones

para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: Insuficiencia hepática y trasplante hepático. Med Intensiva. 2011;35(Supl 1):28-32.

<sup>13</sup> García de Lorenzo y Mateos A, Ortiz Leyba C y Sánchez Sánchez SM. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: Paciente quemado crítico. Med Intensiva. 2011;35(Supl 1):63-67.

<sup>14</sup> Bonet A, Grau T y el Grupo de Trabajo de Metabolismo y Nutrición de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias. Estudio multicéntrico de incidencia de las complicaciones de la nutrición parenteral total en el paciente grave. Estudio ICOMEP 1ª parte. Nutr. Hosp. (2005) XX (4) 268-277.

<sup>15</sup> Liñana Granell C, Montañés Pauls B, García Martínez T, Ibáñez Benages E. Uso de la nutrición parenteral total cíclica en pacientes con deterioro de la función hepática. OFIL 2016, 26;3:171-174.

<sup>16</sup> Moreno Perulero M, Áreas del Águila V.L, Blázquez Romero C, Muñoz Cejudo B.M. Documento de apoyo a la validación de tratamientos farmacoterapéuticos. Servicio de farmacia HGUCR. 2013. Disponible en: [https://www.scmfh.es/Secretaria/Docs/HGUCR\\_AF\\_DOC\\_DE\\_APOYO\\_A\\_LA\\_VALIDACION.pdf](https://www.scmfh.es/Secretaria/Docs/HGUCR_AF_DOC_DE_APOYO_A_LA_VALIDACION.pdf)

<sup>17</sup> Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J, et al. Enteral Nutrition Practice Recommendations. ASPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.2009;33(2) 122-167.

<sup>18</sup> Pérez Rodríguez J, Martín Iglesias D, González López J, Marcos Pérez G, Recuero Galve L, Sánchez Gundín. Guía práctica de manejo de la Nutrición Enteral. Persan Distribuciones Farmacéuticas, S.L. 2018.

<sup>19</sup> Pérez Pons JA. Actualización de guías de práctica clínica en nutrición. Madrid. Paciente crítico. Nutrición clínica SEFH. 2017.

<sup>20</sup> Ostabal Artigas. La nutrición enteral. Medicina Integral. 2002;40(7). 310-317.

<sup>21</sup> Cardona Pera D, Cervera Peris M, Fernández Arévalo M, Gomis Muñoz P, Martínez Tutor M<sup>a</sup>J, Piñeiro Corrales G, et al. Consenso Español sobre preparación de mezclas nutrientes parenterales. Grupo Nutrición de Farmacia de SENPE-SEFH. 2008.

## 6. DELIRIO EN EL PACIENTE CRÍTICO.

AUTORES: MARÍA LAVANDEIRA PÉREZ, ELVIRA MARTÍNEZ RUÍZ, GEMA CASARRUBIOS LÁZARO, ISMAEL PÉREZ ALPUENTE, MARÍA TERESA PÉREZ MAROTO.

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE GUADALAJARA

### 1. INTRODUCCIÓN

#### 1.1 DEFINICIÓN

El delirio es una alteración neuropsiquiátrica aguda o subaguda que se caracteriza por la aparición de alteraciones de conciencia y de las funciones cognitivas y suele tener un curso fluctuante. Sus manifestaciones más características incluyen alteraciones de la atención (inatención o hipervigilancia) y de la percepción del medio (ideas delirantes o alucinaciones); y cursa con agitación o hipoactividad, siendo esta última forma menos llamativa y por tanto más difícil de diagnosticar.<sup>1,2</sup>

Se manifiesta frecuentemente en pacientes críticos, hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) debido a factores de riesgo como edad (habitualmente pacientes mayores de 65 años), el uso de ventilación mecánica, procedimientos invasivos, interrupciones del ciclo del sueño, presión arterial elevada, consumo de alcohol, desordenes metabólicos, uremia, hipoxemia, anemia, acidosis, así como deterioros auditivos y visuales, intervenciones quirúrgicas y el uso de medicamentos opiáceos.

#### 1.2 CLASIFICACIÓN CLÍNICA

- Delirio hiperactivo: cursa con agitación, es fácil de detectar y se asocia a conductas agresivas con el entorno y autolesiones que producen un aumento de morbilidad y una prolongación de la estancia en la UCI.
- Delirio hipoactivo: cursa con escasa respuesta al estímulo. Se produce con una frecuencia igual o mayor que el anterior y sus manifestaciones pueden ser pasadas por alto si no existe un alto grado de sospecha clínica y no se emplea una herramienta de detección de manera sistemática. Además, resulta difícil de distinguir de los efectos farmacológicos de la medicación psicoactiva empleada, por lo que su incidencia real en UCI es difícil de evaluar.

- Delirio mixto: cursa con manifestaciones de hipo e hiperactividad que se presentan de manera secuencial, lo que en muchos casos está en relación con el uso de medicación sedante.<sup>2,3</sup>

### 1.3 FISIOPATOLOGÍA

Actualmente no existe una explicación completa para el mecanismo por el cual se produce el delirio en el paciente crítico.

Se ha planteado la *Hipótesis de neuroinflamación* en que la inflamación sistémica produciría un aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, permitiendo que mediadores inflamatorios, activen la microglía, generando una cascada inflamatoria central que causaría neurotoxicidad. También se ha descrito activación endotelial y alteración de la perfusión regional cerebral, con pérdida de la autorregulación.

La reactividad de la microglía está modulada por señales colinérgicas, que inhiben la activación de ésta, por lo que, aquellos con vías colinérgicas sanas, como los jóvenes, se encuentran protegidos y se desarrolla un delirio menos severo y de menor duración. En cambio, en los pacientes adultos mayores, especialmente si hay condiciones de neurodegeneración que afecte las vías colinérgicas, como en el Alzheimer, se activa la microglía en mayor magnitud, produciéndose un delirio más severo y prolongado.<sup>4</sup>

### 1.4 DIAGNÓSTICO

Las guías de práctica clínica basadas en la evidencia para el manejo del dolor, agitación y delirio en el paciente adulto críticamente enfermo recomiendan la monitorización rutinaria del delirio, a través del CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit) o el IC-DSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist).<sup>4,5,6</sup> Ambos métodos han sido validados para su uso específico en la UCI. Son fáciles, rápidos y tienen una buena fiabilidad.

El CAM-ICU ha sido validado para el diagnóstico del delirio en el enfermo crítico sometido a ventilación mecánica y se puede llevar a cabo en dos minutos por cada paciente evaluado, por lo que se trata de una herramienta útil para ser empleada en la detección sistemática del delirio en UCI. El CAM-ICU emplea la escala de Richmond de sedación y agitación (*Richmond agitation sedation scale* [RASS])(Tabla 1) para valorar los cambios en el nivel de conciencia, siendo la única escala validada para la monitorización del grado de sedación-agitación a lo largo del tiempo.<sup>2</sup>

Tabla 1. Escala RASS (Richmond Agitation Sedation Scale)

| Puntuación | Denominación          | Descripción  | Exploración   |
|------------|-----------------------|--|---|
| +4         | Combativo             | Violento, representa un riesgo inmediato para el personal      | Observar al paciente  |
| +3         | Muy agitado           | Agresivo, se intenta arrancar tubos y catéteres                |   |
| +2         | Agitado               | Se mueve de manera desordenada, lucha con el respirador        |   |
| +1         | Inquieto              | Ansioso, sin movimientos desordenados, agresivos ni violentos  |   |
| 0          | Despierto y tranquilo |  |   |
| -1         | Somnoliento           | No completamente alerta, se mantiene despierto                 | Llamar al paciente por su nombre y decirle "abra los ojos y míreme" |
| -2         | Sedación ligera       | Despierta a la llamada y mantiene contacto visual              |   |
| -3         | Sedación moderada     | Movimientos o apertura ocular a la voz, no dirige la mirada    |   |
| -4         | Sedación profunda     | Se mueve o abre los ojos a la estimulación física, no a la voz | Estimular al paciente sacudiendo su hombro                          |
| -5         | No despertable        | No responde a la voz ni a la estimulación física               |   |

## 1.5 MEDIDAS CORRECTIVAS

El delirio es considerado un síndrome de etiología multifactorial. Algunos factores de riesgo son claramente más susceptibles de modificación que otros:

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| <b>Factores Generales</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Discapacidad visual corregida con anteojos</li> <li>• Discapacidad auditiva corregida con audífonos</li> </ul>  |
| <b>Factores Médicos</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastorno metabólico corregido</li> <li>• Diagnóstico y tratamiento de focos infecciosos</li> <li>• Alcanzar disponibilidad de oxígeno tisular adecuada</li> <li>• Tratamiento adecuado de analgesia</li> <li>• Remoción temprana de vías y catéteres</li> <li>• No usar restricciones físicas</li> </ul> |
| <b>Medicamentos</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar fármacos que provoquen delirio</li> </ul>  |
| <b>Factores ambientales</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Orientación del paciente</li> <li>• Reducir ruido</li> <li>• Disminuir perturbación del sueño</li> <li>• Movilización</li> </ul>  |

*David Connor and William English. Delirio en cuidados críticos. World Federation of Societies of Anaesthesiologist 2012.*

## **2. TRATAMIENTO**

### **2.1. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO**

Es importante tener en cuenta los factores de riesgo del delirio en busca de causas que lo precipiten y puedan ser corregidas.

Después, deben descartarse las complicaciones que pueden poner en riesgo la vida del paciente (hipoxia, hipoglucemia, hipoperfusión, etc.). También se debe comprobar que las medidas preventivas, ambientales y dirigidas a la reorientación del paciente, citadas anteriormente se están llevando a cabo. Estas simples medidas pueden ser suficientes para reducir la duración del delirio<sup>6,7</sup>.

#### **2.1.1 TRATAMIENTO ETIOLÓGICO**

- Funciones cognitivas: estimular la orientación del paciente y su relación con el medio: horarios flexibles y ampliados de visitas, reloj visible, luz natural. Mantener comunicación con el paciente. El personal sanitario debe llevar identificación y presentarse cuando se dirija al paciente. Explicar todos los procedimientos e intervenciones que se llevan a cabo. Permitir periódicos, lecturas, música y televisión.
- Privación de sueño: intentar evitar sedación farmacológica y favorecer el sueño por medios naturales: oscuridad y silencio nocturnos, música relajante, ajuste de horarios de medicación, etc.
- Inmovilidad: movilización precoz, sesiones de ejercicios pasivos y activos, limitar el tiempo de encamamiento, limitación de dispositivos que reducen la movilidad (sondas, catéteres, equipos de monitorización), evitar las sujeciones físicas.
- Limitaciones visuales y auditivas: uso de gafas y audífonos, limpieza ocular y auditiva y adaptación ambiental.

### **2.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

#### **2.2.1 INTERVENCIONES GENERALES**

- Sedación: uso de protocolos de sedación y de escalas validadas de sedación-agitación. Uso de una herramienta para la detección o diagnóstico de delirio. Hacer explícito el nivel de sedación deseado para cada momento y actividad del día. Interrupción diaria de la sedación para eliminar la sedación excesiva (ventanas de sedación). Uso preferente de dosis intermitente sobre infusiones continuas.

- Traqueotomía precoz: reduce la necesidad de sedación, mejora la comunicación del paciente.
- Tratamiento del dolor: reducir la dosis de opiáceos necesaria con el uso de otros analgésicos no opiáceos.
- Previsión y tratamiento precoz del síndrome de abstinencia: de sustancias consumidas antes del ingreso en UCI (alcohol, nicotina, benzodiacepinas, opiáceos) o durante el ingreso (reducción global de las dosis de analgesias prolongadas<sup>2</sup>).

## 2.2.2 ANTIPSICOTICOS CLÁSICOS

Poseen un efecto estabilizador sobre la función cerebral porque actúan sobre diversos neurotransmisores implicados en la patogenia del delirio. Por este motivo, en la actualidad, excepto en el delirio secundario a abstinencia a alcohol o sedantes, los antipsicóticos se consideran los fármacos de elección.<sup>8,9,10</sup>

### HALOPERIDOL

Es el agente recomendado y del que se tiene mayor experiencia.<sup>11,12,13,14,15,16</sup>

Sus efectos hemodinámicos o respiratorios son menores que con otros antipsicóticos y benzodiacepinas. Su mecanismo está relacionado con el bloqueo de receptores dopaminérgicos con selectividad parcial sobre receptores D<sub>2</sub>.

Por vía intravenosa el inicio de acción ocurre a los 5-20 minutos con un pico a los 15-45 minutos. La dosis y la frecuencia dependen de la gravedad del cuadro, la intensidad de la agitación y el riesgo de efectos adversos<sup>17,18</sup>.

Dosis de haloperidol entre 1 y 20 mg/día en varias tomas, suelen mejorar los síntomas en la mayoría de los pacientes<sup>17,19,20</sup>. En casos de delirio hiperactivo con cuadros de agitación grave, pueden requerirse dosis de haloperidol más elevadas.

En general, la duración media del tratamiento oscila entre 3 y 7 días. Después debe realizarse una reducción gradual de la dosis<sup>21</sup>.

Baja incidencia de reacciones adversas. Las reacciones extrapiramidales son las más comunes<sup>22,23</sup>.

## 2.2.3 ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

### OLANZAPINA

Actúa sobre receptores de serotonina 5-HT<sub>2</sub>, histamina, muscarínicos y tiene sólo un efecto moderado sobre receptores de dopamina D<sub>2</sub>.

Se ha observado una mejoría del delirio con dosis medias entre 4,5 y 10 mg/día tras 3-7 días de tratamiento. El inicio de acción es rápido. La dosis máxima recomendada es de 15 mg/día en 1-2 tomas<sup>24,25</sup>.

### RISPERIDONA

Actúa sobre receptores serotoninérgicos 5HT<sub>2</sub>, dopaminérgicos D<sub>2</sub>, alfa-1-adrenérgicos e histamina. En general, se ha descrito una mejoría del delirio con mínimos efectos adversos. Las dosis medias empleadas oscilan entre 1,2 y 2,5 mg, con una duración media del tratamiento de 7 días. La dosis inicial recomendada oscila entre 0,25 y 0,5 mg cada 12 horas vía oral, en casos de delirio leve o moderado, para ir incrementándola posteriormente en función de la evolución (máximo 6mg/día, repartidos en 2-4 tomas).

En el paciente crítico, una limitación importante para el uso de estos fármacos es la necesidad de disponer de una vía enteral funcionante. Si se administran por sonda nasogástrica, se recomienda emplear los comprimidos bucodispersables de olanzapina o la solución de risperidona. Existe una presentación intramuscular tanto de olanzapina como de risperidona, este último depot, pero no hay experiencia de empleo en pacientes críticos. Podría considerarse la ziprasidona. Aunque el preparado parenteral es de uso intramuscular, se ha publicado un caso clínico con mejoría del delirio refractario a haloperidol tras administración de 20 mg de ziprasidona intravenosa<sup>29</sup>. De momento la experiencia es escasa, no se aconseja su uso parenteral más de tres días y existe el riesgo de prolongación del intervalo QT.

En general, la incidencia de efectos secundarios extrapiramidales es menor con antipsicóticos atípicos que con haloperidol.<sup>26,27</sup>

## 2.2.4 BENZODIACEPINAS

Hay escasa evidencia de su uso en monoterapia en el tratamiento del delirio. En la actualidad, la administración debe limitarse al delirio secundario a abstinencia de alcohol o sedantes<sup>28,29</sup>, control rápido del paciente con agitación severa y como tratamiento adjunto, en pacientes que no toleran los antipsicóticos, ya que permiten menores dosis de los mismos.<sup>30,31</sup>

Utilizar benzodiazepinas de vida media corta y sin metabolitos activos

evita su acumulación y limita una posible sobredosificación. Se recomienda midazolam o lorazepam.

## **2.2.5 OTROS FARMACOS**

### **PROPOFOL**

Quedaría como una alternativa al midazolam en el tratamiento del delirio secundario a la abstinencia a alcohol o sedantes<sup>32</sup> y en situaciones que requieren un control rápido de la agitación.

### **DEXMEDETOMIDINA Y CLONIDINA**

Se han asociado a menor incidencia de delirio posoperatorio en comparación con propofol y midazolam<sup>33</sup>. La clonidina es eficaz en el tratamiento de la abstinencia alcohólica, por opiáceos y benzodiacepinas, se usa en dosis inicial de 0,15 mg cada 12 horas vía oral y 0,5 mg/kg en bolo seguido de infusión continua a 1-2 mcg/kg/hora. En cuanto a la dexmedetomidina, la velocidad de perfusión inicial suele ser de 0,7 mcg/kg/h y luego puede ajustarse gradualmente dentro del rango de dosis de 0,2 a 1,4 mcg/kg/h con el fin de alcanzar el nivel deseado de sedación<sup>34</sup>.

### **TRAZODONA Y MIANSERINA**

Tienen acciones antagonistas en el receptor serotoninérgico 5HT<sub>2</sub>. El tratamiento con dosis bajas de estos fármacos puede ser útil, especialmente en pacientes de edad avanzada, mejorando de forma rápida los síntomas del delirio, sobre todo las alteraciones de conducta y el ritmo vigilia-sueño<sup>36,37</sup>.

La dosis inicial de trazodona es de 25-50 mg oral y se puede aumentar hasta un máximo de 200 mg. Con mianserina se debe administrar inicialmente 10 mg e ir ajustando la dosis según la respuesta hasta un máximo de 60 mg.

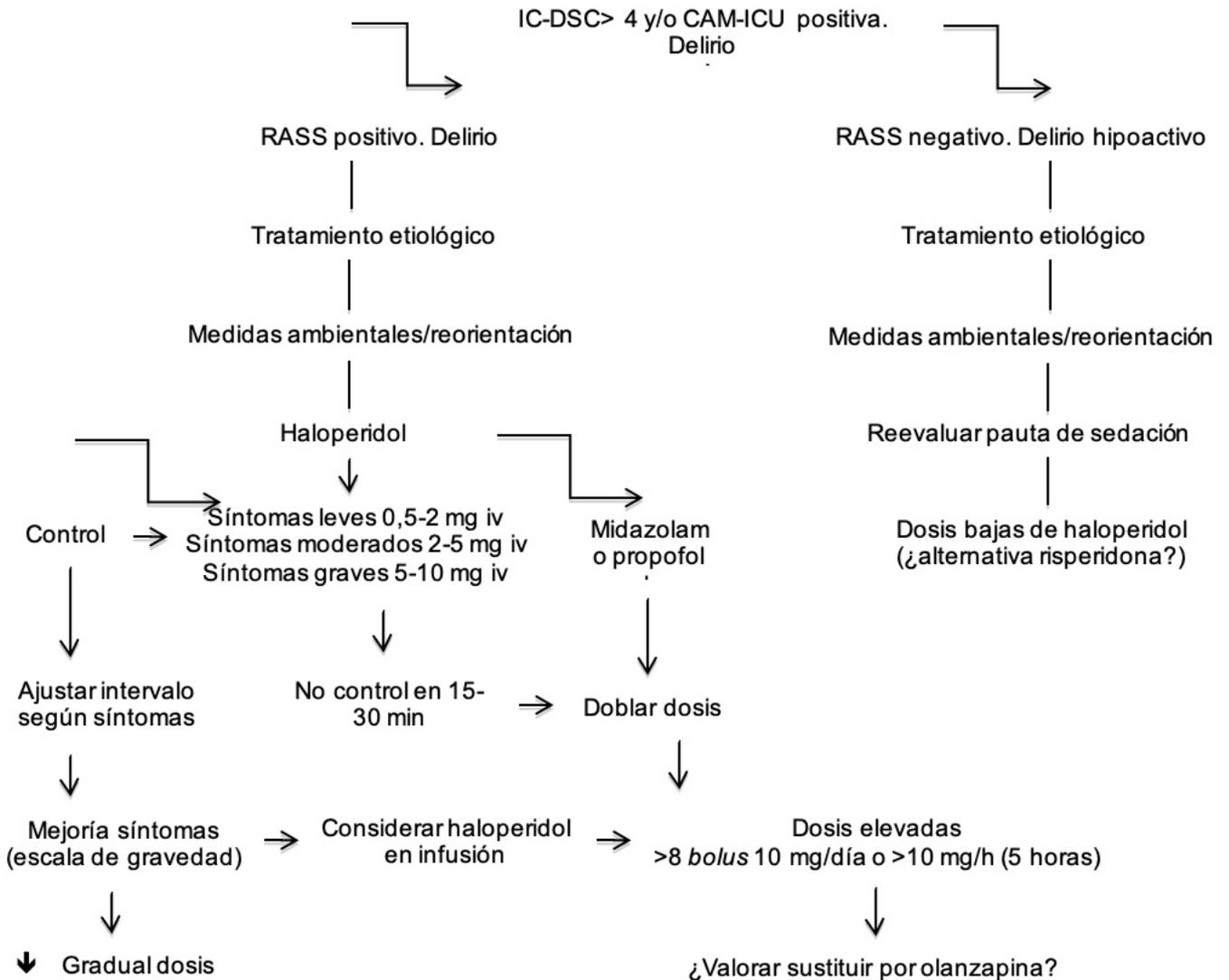
### **METILFENIDATO**

Es un fármaco psicoestimulante, ha sido empleado con éxito como tratamiento del delirio hipoactivo siempre en ausencia de ilusiones o alucinaciones<sup>38</sup>.

La dosis inicial recomendada es de 2,5-5 mg/12h vía oral pudiéndose incrementar la dosis en función de los síntomas. En pacientes críticos, no se recomienda usar dosis superiores a 20 mg/día.

## DONEPEZILO Y RIVASTIGMINA

En la patogenia del delirio parece estar implicada una disminución de la actividad colinérgica como en el delirio inducido por algunos fármacos o asociado a hipoxia, hipoglucemia o enfermedad cerebrovascular<sup>39</sup>. Por este motivo, algunos autores sugieren un posible papel de estos agentes colinérgicos inhibidores de la colinesterasa en el tratamiento del delirio que incluye el subtipo hipoactivo<sup>40</sup>.



Algoritmo de manejo del paciente crítico con delirio.

### 3. CASO CLÍNICO

#### Motivo de ingreso

Varón de 61 años de nacionalidad rumana que ingresa en la UCI después de cirugía general.

#### Antecedentes personales

- Fumador. Exbebedor desde hace un año
- HTA mal controlada.
- Insuficiencia Renal Crónica (IRC)

#### Evolución clínica y tratamiento

Paciente intubado bajo efecto de sedoanalgesia con remifentanilo, acidosis respiratoria e hipercapnia tras ventilación unipulmonar.

- **Día 2-3:** extubación sin éxito por mala ventilatoria. Se mantiene sedoanalgesia con propofol y remifentanilo.
- **Día 4:** se realiza ventana de sedoanalgesia suspendiendo propofol. El paciente despierta agitado. Se inicia dexmedetomidina y propofol y consigue tranquilizarse.
- **Día 5-6:** adaptado al respirador con perfusión de propofol, dexmedetomidina y remifentanilo. Se encuentra algo inquieto y moviliza extremidades inferiores. Se agrega haloperidol.
- **Día 7-8:** RASS -4. Sedación profunda. Se suspende propofol.
- **Día 9-10:** RASS 0/-1. Se inicia clonidina. Conecta y obedece con la cabeza. Más centrado y colaborador. Se realiza extubación y se reduce clonidina hasta suspensión.
- **Día 12:** agitación por la noche. Se perfundie propofol + haloperidol + clonidina y consigue tranquilizarse.
- **Día 13:** se vuelve agresivo. Se administran haloperidol sin respuesta. Se inicia dexmedetomidina y bolos de propofol sin mejoría. Finalmente se inicia perfusión de clonidina y consigue estabilizarse.
- **Días 14-18:** clara mejoría. Delirio resuelto. Se cambia clonidina IV por oral pendiente de descenso en los próximos días. Dada la buena situación se decide alta a planta.

#### Discusión:

El paciente presentaba delirio hiperactivo de difícil control. La causa fue multifactorial (consumo de alcohol, ventilación mecánica, intervención quirúrgica, HTA mal controlada y uso de opiáceos).

La evolución refleja un abordaje terapéutico complejo. En primer lugar, se decide tratamiento etiológico intentando extubación sin éxito.

Se comienza tratamiento farmacológico con propofol para el control rápido de agitación y agonistas alfa-2-adrenérgicos para mantenerlo estabilizado. Además, se utilizan dosis puntuales de haloperidol para el aumento de agitación.

A partir de la primera semana, se encuentra gradualmente más sedado hasta RASS-4. Se suspende propofol y vuelve a RASS-1. Se intenta de nuevo extubación con éxito eliminando así una de las causas desencadenantes del delirio. Tras buen control se reduce clonidina gradualmente hasta suspenderla.

Posteriormente se produce empeoramiento por la suspensión de clonidina. El delirio vuelve a ser agudo con agresividad. Se intenta orientar al paciente fomentando la comunicación pero no controla el idioma y empeora la situación.

Tras fracaso nuevamente de tratamiento etiológico, se reintenta tratamiento farmacológico con éxito.

**Por tanto, ¿qué tratamiento ha supuesto mayor beneficio clínico para controlar el delirio?**

El paciente respondió con clonidina y dexmedetomidina. Se decide trasladar a planta con clonidina oral y disminución progresiva de la dosis.

Los agonistas alfa-2-adrenérgicos han supuesto la mejor opción. Las últimas experiencias publicadas sitúan estos fármacos en las actuales tendencias de sedoanalgesia del paciente crítico adulto. La dexmedetomidina tiene efectos sedantes sin causar depresión respiratoria, e induce un nivel de sedación donde el paciente puede abrir los ojos a la estimulación verbal, obedecer órdenes sencillas y cooperar en los cuidados de enfermería. Por tanto, es muy útil en enfermos ventilados que pueden ser mantenidos con estos niveles de sedación, evitando los efectos deletéreos de la sobredosificación o la infradosificación. Además, por su acción sobre los  $\alpha_2$ -receptores, son eficaces en la prevención y control de los cuadros de tolerancia y/o abstinencia a otros sedantes y psicótopos.

<sup>1</sup> Ribeiro, Simone Cidade Lima et al. Knowledge of nurses about delirium in critical patients: collective subject discourse. *Texto contexto online*. 2015, vol.24, n.2, pp.513-520. ISSN 0104-0707.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/0104-07072015001702014>.

<sup>2</sup> Palencia-Herrejóna E, Romerab M.A, Silvac J.A y Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEMICYUC. Servicio de Medicina Intensiva. aHospital Infanta Leo-nor. Vallecas, Madrid. bHospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. cHospital General Alarcos. Ciudad Real. España.

<sup>3</sup> Connor D, English W. Delirium in critical care. *Intensive Care Medicine*. 2012. Pag.67. Disponible en: <http://update.anaesthesiologists.org/wp-content/uploads/2012/11/Update-28-2012-Intensive-Care-Medicine.pdf>

<sup>4</sup> Carrasco M, Zalaquett M. Delirium: An epidemic from the emergency department throughout the critical patient. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medi-cina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile. Disponible en: [https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0716864017300469?](https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0716864017300469?token=E019A659407331A5719EAA13D4D5E386175421CDB1A6D3208995D396F618AFDE37FEABAD210FAC5495CAF45BD5BA0BBE)

[token=E019A659407331A5719EAA13D4D5E386175421CDB1A6D3208995D396F618AFDE37FEABAD210FAC5495CAF45BD5BA0BBE](https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0716864017300469?token=E019A659407331A5719EAA13D4D5E386175421CDB1A6D3208995D396F618AFDE37FEABAD210FAC5495CAF45BD5BA0BBE)

<sup>5</sup> Palencia-Herrejón E. Diagnóstico del delirio en el enfermo crítico. *Med Intensi-va*.2010;34(1):1–3. Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Infanta Leonor, Madrid, España.

<sup>6</sup> Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older pa-tients. *N Engl J Med*. 1999;340:669-76.

<sup>7</sup> Lundstrom M, Edlund A, Karlsson S, Brannstrom B, Bucht G, Gustafson Y. A multifactorial intervention program reduces the duration of delirium, length of hospitalization, and mortality in delirious patients. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:622-8

<sup>8</sup> American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. *Am J Psychiatry*. 1999;156 Suppl 5:1-20.

<sup>9</sup> Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al. Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), American College of Chest Physicians. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med*. 2002;30:119-41.

<sup>10</sup> Michaud L, Bula C, Berney A, Camus V , V oellinger R, Stiefel F, et al, Delirium Guidelines Development Group. Deli- rium: guidelines for general

hospitals. *J Psychosom Res.* 2007;62:371-83.

<sup>11</sup> American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. *Am J Psychiatry.* 1999;156 Suppl 5:1-20.

<sup>12</sup> Meagher DJ. Delirium: optimising management. *BMJ.* 2001;322:144-9.

<sup>13</sup> Someya T, Endo T, Hara T, Yagi G, Suzuki J. A survey on the drug therapy for delirium. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2001; 55:397-401.

<sup>14</sup> Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al. Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), American College of Chest Physicians. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med.* 2002;30:119-41.

<sup>15</sup> Michaud L, Bula C, Berney A, Camus V, Voellinger R, Stiefel F, et al, Delirium Guidelines Development Group. Delirium: guidelines for general hospitals. *J Psychosom Res.* 2007;62:371-83.

<sup>16</sup> Lacasse H, Perreault MM, Williamson DR. Systematic review of antipsychotics for the treatment of hospital-associated delirium in medically or surgically ill patients. *Ann Pharmacother.* 2006;40:1966-73.

<sup>17</sup> Meagher DJ. Delirium: optimising management. *BMJ.* 2001;322:144-9.

<sup>18</sup> Heckers S, Tesar GE, Querques JM, Stern TA. Diagnosis and treatment of agitation and delirium in the intensive care unit. Irwin RS, Rippe JM, editors. *Intensive Care Medicine.* 5th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins. 2003. p. 2153-62.

<sup>19</sup> American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. *Am J Psychiatry.* 1999;156 Suppl 5:1-20.

<sup>20</sup> Meagher DJ. Delirium: optimising management. *BMJ.* 2001;322:144-9.

<sup>21</sup> Fernandez F, Holmes VF, Adams F, Kavanaugh JJ. Treatment of severe refractory agitation with a haloperidol drip. *J Clin. Psychiatry.* 1988;49:239-41.

<sup>22</sup> Ananth J, Aduri K, Parameswaran S, Gunatilake S. Neuroleptic malignant syndrome: risk factors, pathophysiology, and treatment. *Acta Neuropsychiatrica.* 2004;16:219-28.

<sup>23</sup> Strawn JR, Keck PE, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry.* 2007;146:870-6.

<sup>24</sup> American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. *Am J Psychiatry.* 1999;156 Suppl 5:1-20.

<sup>25</sup> Sipahimalani A, Masand PS. Olanzapine in the treatment of delirium. *Psychosomatics.* 1998;39:422-30.

- <sup>26</sup> Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med.* 2004;30:444-9.
- <sup>27</sup> Schwartz TL, Masand PS. The role of atypical antipsychotics in the treatment of delirium. *Psychosomatics.* 2002;43:171-4.
- <sup>28</sup> American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. *Am J Psychiatry.* 1999;156 Suppl 5:1-20.
- <sup>29</sup> Meagher DJ. Delirium: optimising management. *BMJ.* 2001;322:144-9.
- <sup>30</sup> Brown TM, Boyle MF. Delirium. *BMJ.* 2002;325:644-7.
- <sup>31</sup> Menza MA, Murray GB, Holmes VF, Rafuls WA. Controlled study of extrapyramidal reactions in the management of delirious medically ill patients: intravenous haloperidol versus intravenous haloperidol plus benzodiazepines. *Heart Lung.* 1988;17: 238-41.
- <sup>32</sup> McCowan C, Marik P. Refractory delirium tremens treated with propofol: a case series. *Crit Care Med.* 2000;28:1781-4.
- <sup>33</sup> Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJ, Block T, Reitz B. Postoperative sedation can dramatically alter the development of delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics.* 2005;46:185
- <sup>34</sup> Indicaciones de la dexmedetomidina en las tendencias actuales de sedoanalgésia en el paciente crítico. Romera MA et al. *Medicina Intensiva* 2014; 38 (1): 41-48.
- <sup>35</sup> Impacto de la administración de clonidina en el delirio y el destete respiratoria relacionada tras la corrección quirúrgica de tipo A disección aórtica aguda: resultados de un estudio piloto. Rubino et al. *Revista » Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2010.
- <sup>36</sup> Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med.* 2006;354:1157-65
- <sup>37</sup> Okamoto Y, Matsuoka Y, Sasaki T, Jitsuiki H, Horiguchi J, Yamawaki S. Trazodone in the treatment of delirium. *J Clin. Psychopharmacol.* 1999;19:280-2.
- <sup>38</sup> Morita T, Otani H, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Successful palliation of hypoactive delirium due to multi-organ failure by oral methylphenidate. *Support Care Cancer.* 2000;8:134-7.
- <sup>39</sup> American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. *Am J Psychiatry.* 1999;156Suppl 5:1-20.
- <sup>40</sup> Boettger S, Breitbart W. Atypical antipsychotics in the management of delirium: a review of the empirical literature. *Palliat Support Care.* 2005;3:227-37.

## 7. TRATAMIENTO DE LA NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA.

AUTORES: ANA DOMÍNGUEZ BARAHONA, SILVIA GONZÁLEZ SUÁREZ, RAÚL LÓPEZ ÁLVAREZ, MANUEL ALBERTO TOLEDO SAVIA, MARTA FERNÁNDEZ ARÉVALO.

HOSPITAL VIRGEN DE LA SALUD. TOLEDO

### 1. INTRODUCCIÓN

La neumonía es la segunda complicación infecciosa más frecuente en el medio hospitalario y la principal causa de muerte debida a enfermedad nosocomial<sup>1</sup>. El 80% de los episodios de neumonía nosocomial se producen en pacientes con vía aérea artificial y se denomina neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV<sup>2</sup>). La NAVM se define como la neumonía nosocomial desarrollada por el paciente tras 48 horas de ser intubado por vía endotraqueal (o traqueostomía) y que no estaba presente ni en periodo de incubación, en el momento de la intubación. En esta definición se incluyen las neumonías diagnosticadas en las 72 horas posteriores a la extubación o retirada de la traqueotomía<sup>3</sup>.

La NAVM es una de las infecciones intrahospitalarias más frecuentes en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y se asocia con mayor morbi-mortalidad, prolongación de la estancia hospitalaria e incremento del consumo de antimicrobianos con el consecuente aumento del riesgo de resistencia antimicrobiana. La NAVM tiene una mortalidad global entre el 24% y el 76% (rango muy amplio según estudios o presencia de microorganismos multiresistentes)<sup>4</sup>.

En el informe anual de “*European Centre for Disease Prevention and Control*” (ECDC) del año 2016 (con los datos del año 2014)<sup>5</sup> la tasa media en UCIs europeas, ajustada por dispositivo, fue de 10 episodios de NAVM por 1.000 días de intubación. En España, los informes anuales del registro del Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-HELICS)<sup>6</sup> muestran tasas decrecientes desde la primera década del 2000, con tasas actuales que son inferiores a 7 episodios por 1.000 días de VM debido a la implementación de medidas de prevención a través del Proyecto de Neumonía Zero (NZ)<sup>7</sup>.

### 2. FISIOPATOLOGÍA

La NAVM puede explicarse por diferentes vías fisiopatológicas: por secreción de exudados de la orofaringe, por vía hematógena donde se produce una diseminación desde un foco lejano, por inoculación directa

producida por contaminación de los circuitos de ventilación o por las soluciones nebulizadas. Sin embargo, el mecanismo principal de desarrollo de este tipo de neumonía es la aspiración de secreciones colonizadas de la orofaringe. La vía aérea inferior es una zona habitualmente estéril en personas sanas, en pacientes con NAVM la intubación endotraqueal rompe el aislamiento de la vía aérea dejando a ésta más expuesta a la colonización por microorganismos.

Muchos son los potenciales factores de riesgo de NAVM entre los que podemos distinguir<sup>7</sup>:

- **Factores relacionados con el manejo del paciente en UCI:** nutrición enteral o sonda nasogástrica, terapia con antibióticos previos, broncoscopia, broncoaspiración.
- **Factores relacionados con la ventilación mecánica:** presencia de ventilación mecánica y duración de ésta, reintubación, cambio de los circuitos de ventilación mecánica en intervalos menores de 48 horas.
- **Factores intrínsecos:** como son edad mayor de 65 años, obesidad, enfermedad cardiovascular o respiratoria crónica, neurocirugía, grandes quemados, diabetes, tabaquismo, alcoholismo, corticoterapia o inmunosupresores, politraumatismos, coma.

### 3. ETIOLOGÍA

Los microorganismos responsables pueden variar dependiendo de la patogenia del proceso infeccioso y del momento en que aparece la infección. Podemos clasificar a la NAVM en <sup>8,9</sup>:

- Neumonía de inicio precoz, inicio en los primeros días (de 4 a 7 días) de la VM o de ingreso: predominan los patógenos que colonizan la orofaringe del paciente sano, *Streptococcus spp*, *Staphylococcus spp* (*S. aureus* sensible a meticilina, SASM), *Haemophilus influenzae* y enterobacterias.
- Neumonía de inicio tardío, inicio después de los 7 días de la intubación: predominan patógenos hospitalarios que alteran la flora normal del paciente, como microorganismos principales encontramos a *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, enterobacterias multirresistentes y *S. aureus* resistente a meticilina (SARM).

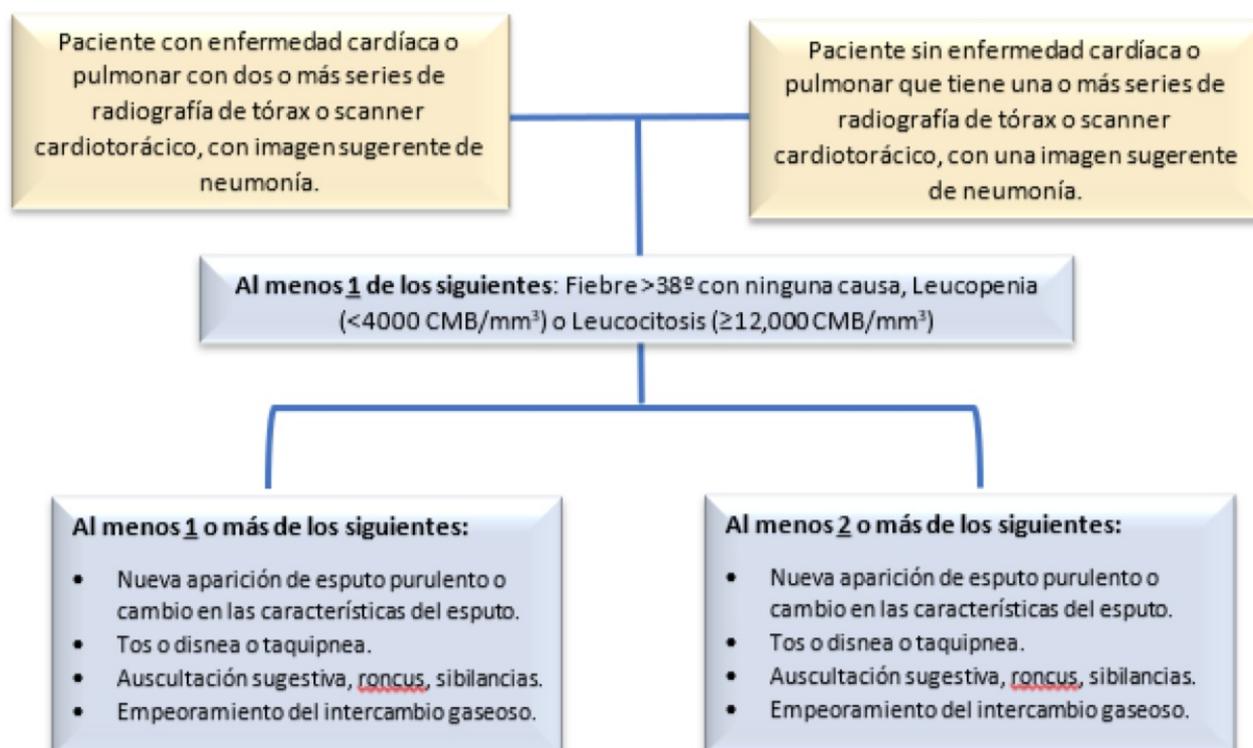
La etiología también viene condicionada por la presencia de factores de riesgo que favorecen la infección por microorganismos multirresistentes. Los factores de riesgo relacionados con la aparición de microorganismos resistentes se resumen en la siguiente tabla:

| <b>Factores de riesgo para NAVM por microorganismos resistentes</b>       |
|---|
| Uso previo de antibióticos vía intravenosa en 90 días                     |
| Shock séptico   |
| Síndrome de distrés respiratorio previo a NAVM                            |
| Más de 5 días de días de hospitalización                                  |
| Terapia de remplazo renal previo de NAVM                                  |
| <b>Factores de riesgo para infección por SARM</b>                         |
| Uso previo de antibióticos vía intravenosa en 90 días                     |
| <b>Factores de riesgo para infección por Pseudomonas multirresistente</b> |
| Uso previo de antibióticos vía intravenosa en 90 días                     |

Tabla 1. Factores de riesgo relacionados con la aparición de NAVM por microorganismos multi-resistentes<sup>7</sup>.

#### 4. DIAGNÓSTICO

Los criterios de sospecha de NAVM se basan en la combinación de signos clínicos y radiológicos. El diagnóstico se realiza siguiendo los criterios recogidos en el Estudio de Vigilancia Nosocomial en UCI (ENVIN)<sup>10</sup>:



### Algoritmo 1. Algoritmo diagnóstico<sup>10</sup>

Para hacer una predicción de probabilidad de neumonía puede ser útil usar la escala de Clinical Pulmonary Infection Score, en la que se valoran parámetros clínicos (temperatura, recuento leucocitario, secreciones traqueales, oxigenación, radiografía de tórax, tinción de Gram y cultivo del aspirado) a los que damos una puntuación. Una puntuación >6 se asocia con alta probabilidad de NAVM.

El diagnóstico microbiológico<sup>11,12</sup> es fundamental para instaurar el tratamiento correcto lo antes posible. Debemos obtener muestras de secreciones respiratorias para confirmar el diagnóstico e identificar el patógeno responsable de la infección. Aunque la evidencia sugiere que los resultados son similares independientemente de si las muestras se obtienen de forma invasiva (cepillado protegido, lavado broncoalveolar) o de forma no invasiva (aspirado traqueal), y si los cultivos se realizan cuantitativamente o semicuantitativamente, la guía "*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) recomienda que se recojan muestras no invasivas con cultivos semicuantitativos<sup>13</sup>.

En aquellas situaciones en las que se empleen técnicas invasivas, la IDSA<sup>13</sup> recomienda suspender el tratamiento antibiótico en pacientes con sospecha de NAVM cuando el punto de corte esté por debajo del diagnóstico umbral para esta entidad (cepillado protegido (CTp) <10<sup>3</sup> UFC/ml, lavado broncoalveolar (LBA) <10<sup>4</sup> UFC/ml)<sup>14</sup>.

En cuanto al uso de biomarcadores o escalas/índices de infección para NAVM, los expertos recomiendan utilizar sólo criterios clínicos para iniciar tratamiento en los pacientes con sospecha de NAVM. También habrá que hacer un diagnóstico diferencial con otras afecciones respiratorias.

## 5. PREVENCIÓN

El mejor tratamiento de la NAVM es su prevención, y las medidas preventivas con mayor evidencia de su efectividad son las recomendaciones incluidas en el "Proyecto NZ"<sup>7</sup>. Este es un proyecto patrocinado por la Agencia de Calidad del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (MSPSI) con la colaboración de la Sociedad Española de Enfermería de Intensivos y Unidades Coronarias (SEEIUC) y la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) que tiene como objetivo disminuir a nivel nacional la tasa NAVM a menos de 9 episodios por 1.000 días de ventilación mecánica.

Para ello se han definido siete medidas de obligado cumplimiento (que cuentan con la máxima evidencia) y otras tres altamente recomendables pero no obligatorias.

### 5.1. MEDIDAS BÁSICAS DE OBLIGADO CUMPLIMIENTO

- Formación y entrenamiento apropiado en el manejo de la vía aérea

para una correcta aspiración de secreciones bronquiales y una manipulación aséptica de las sondas de aspiración sin instilación rutinaria de suero fisiológico a través del tubo endotraqueal.

- Higiene estricta de manos con soluciones alcohólicas antes y después de manipular la vía aérea además de uso correcto de guantes.
- Control y mantenimiento de la presión del neumotaponamiento por encima de 20 cmH<sub>2</sub>O.
- Higiene bucal cada 6-8 horas utilizando Clorhexidina (0,12-0,2%) para prevenir la colonización orofaríngea y gástrica.
- Evitar, siempre que sea posible, la posición de decúbito supino a 0° manteniendo la cabecera de la cama elevada 30-45°, sobre todo en los pacientes con nutrición enteral, salvo contraindicación.
- Favorecer todos los procedimientos que permitan disminuir de forma segura la intubación y/o su duración. Usar VM no invasiva cuando este indicado.
- Evitar los cambios rutinarios de las tubuladuras, humidificadores y tubos traqueales

## **5.2.MEDIDAS ESPECÍFICAS ALTAMENTE RECOMENDABLES**

- Descontaminación selectiva del tubo digestivo (DDS) completa u orofaríngea (Nivel de evidencia alto. Recomendación fuerte): la administración de antimicrobianos tópicos no absorbibles más antibióticos sistémicos reduce la NAVM un 72% y la mortalidad global de los pacientes. El uso de profilaxis tópica, reduce la NAVM un 67%, pero no la mortalidad.

La combinación más frecuente está compuesta por polimixina E, tobramicina y anfotericina B y en pacientes con riesgo de NAVM por SAMR puede añadirse vancomicina.

- Aspiración continua de secreciones subglóticas (Nivel de evidencia alto. Recomendación fuerte): El tubo endotraqueal dispone de un orificio dorsal por encima del balón de neumotaponamiento que permite aspirar las secreciones traqueales que se acumulan en el espacio subglótico del paciente. Se realizará aspiración de secreciones subglóticas de manera continua o intermitente mediante un sistema de aspiración que conduzca las secreciones a un reservorio.
- Antibióticos sistémicos (dos días) durante la intubación en pacientes con disminución del nivel de conciencia (Nivel de evidencia alto. Recomendación fuerte): administración de cefuroxima 1,5 g/ 8 horas o amoxicilina clavulánico 1 g/ 8 horas (tobramicina o vancomicina en casos de alergias).

## 6. TRATAMIENTO

El tratamiento de una NAVM se debe iniciar desde el momento en el que se sospecha de esta tras la obtención de muestras respiratorias con métodos invasivos y/o no invasivos.

La última actualización de las recomendaciones para el tratamiento en pacientes adultos con neumonías adquiridas en el hospital o NAVM publicada en el año 2016 por la IDSA13 propone iniciar el tratamiento empírico con una terapia combinada con cobertura frente a *S. aureus*, *P. aeruginosa*, y otros bacilos gramnegativos y ajustada a los datos microbiológicos locales y a la sospecha de infección por microorganismos multirresistentes (tabla 2).

Las recomendaciones según la IDSA en el tratamiento empírico son:

- **Tratamiento empírico frente a *S. aureus*:**

- Se debe incluir un agente activo contra el SARM (vancomicina o linezolid) en pacientes con un factor de riesgo de resistencia a antimicrobianos (tabla 1) o pacientes tratados en unidades con una prevalencia de SARM >10-20% o desconocida. La elección de vancomicina o linezolid deberá individualizarse basándose en la función renal, presencia de alteraciones hematológicas, uso concomitante de inhibidores de recaptación de serotonina y/o coste.

En pacientes sin factores de riesgo o en unidades con prevalencia a SARM < 10 % se recomienda incluir un antibiótico frente a SAMS (piperacilina-tazobactam, cefepima, levofloxacino, imipenem o meropenem). Cloxacilina o cefazolina son agentes de elección para el tratamiento de SAMS pero no serían necesarios para el tratamiento empírico de NAVM si se emplea uno de los antimicrobianos anteriormente mencionados.

Tratamiento empírico frente a *Pseudomonas* y otros bacilos gram negativos.

- Se recomienda incluir **dos antibióticos antipseudomonas** de diferentes clases para el tratamiento empírico de NAVM en pacientes con factor de riesgo de resistencia o en unidades en las que >10% de los aislados gramnegativos son resistentes a la monoterapia, o donde no se dispone de tasas locales de susceptibilidad a antimicrobianos o si el paciente tiene una enfermedad pulmonar estructural (p.e, bronquiectasia o fibrosis quística). En los casos en los que no se den alguno de estos factores se recomienda prescribir solo **un antibiótico activo frente a *Pseudomonas***.
- Por otro lado, se sugiere evitar aminoglucósidos y colistina si los agentes alternativos presentan una actividad adecuada frente a Gram negativos.

| <i>Opciones de tratamiento empírico sugeridas para la NAVM en unidades donde es apropiada la cobertura resistente de SARM y la doble cobertura antipseudomonal/gramnegativa.</i>   |  |   |
|--|--|---|
| <b>A.</b>  | <b>B.</b>  | <b>C.</b>   |
| <b>Antibióticos Gram-positivos con actividad de SARM</b>   | <b>Antibióticos Gram-negativos con actividad antipseudomonal: Agentes basados en <math>\beta</math>-lactámicos</b> | <b>Antibióticos Gram-negativos con actividad antipseudomonal: Agentes no basados en <math>\beta</math>-lactámicos</b>         |
| Glucopéptidos:<br>Vancomicina 15 mg/kg IV cada 8–12h<br>(dosis de carga de 25-30 mg/kg para enfermedad grave)  | Penicilinas antipseudomonales:<br>Piperacilina-tazobactam 4.5g IV c/6h   | Fluoroquinolonas:<br>Ciprofloxacino 400 mg IV c/8h<br>Levofloxacino 750 mg IV c/24h   |
| Oxazolidinonas:<br>Linezolid 600mg IV c/12h  | Cefalosporinas:<br>Cefepima 2g IV c/8h<br>Ceftazidima 2g IV c/8h   | Aminoglucósidos:<br>Amikacina 15–20 mg/kg IV c/24h<br>Gentamicina 5–7 mg/kg IV c/24h<br>Tobramicina 5–7 mg/kg IV c/24h        |
|  | Carbapenems:<br>Imipenem 500mg IV c/6h<br>Meropenem 1g IV c/8h   | Polimixinas:<br>Colistina 9 millones de UI (dosis de carga) seguido de 4.5 millones de UI iv. c/12h, (dosis de mantenimiento) |
|  | Monobactams:<br>Aztreonam 2g IV c/8h   |   |
| <i>Elegir una opción Gram-positiva de la columna A, una opción Gram-negativa de la columna B y una opción Gram-negativa de la columna C. Las dosis sugeridas en esta tabla deben modificarse para pacientes con disfunción hepática o renal.<br/>IV: intravenoso</i> |  |   |

Tabla 2. Modificado de la guía IDSA<sup>13</sup>.

Estas recomendaciones tienen como objetivo proporcionar cobertura antibiótica y evitar sobrecargar el tratamiento lo cual podría conducir a efectos adversos, infecciones por *Clostridium difficile*, resistencia a los antibióticos y aumento de costes.

Tras la administración del tratamiento empírico en aquellos casos en que se documente la etiología de la neumonía, el tratamiento debe ajustarse según los resultados de los estudios de sensibilidad. En el tratamiento empírico se recomienda terapia combinada con la intención de incrementar el espectro de actividad antibacteriana pero el dirigido puede realizarse en la mayoría de ocasiones con monoterapia a dosis máximas, conociendo la etiología y el antibiograma con las CMI de cada uno de los antibióticos.

## 6.1. TRATAMIENTO DIRIGIDO SEGÚN LOS PATÓGENOS MÁS FRECUENTES<sup>13</sup>:

| SASM  | SAMR                   | <i>P.aeruginosa</i>  | <i>Bacilos Gram-negativos (BLEEs)</i>                         | <i>Acinetobacter baumannii</i>  |
|---|------------------------|--|---|---|
| Cloxacilina (2g c/4h)   | Vancomicina (1g c/12h) | Terapia combinada no ha mostrado más beneficio que monoterapia     | De elección un carbapenémico, meropenem o imipenem            | Carbapenémico, (excepto ertapenem)  |
| o Cefazolina (1g c/8h)  | o Linezolid (1g c/12h) | Terapia combinada si:<br>- shock séptico<br>- riesgo de mortalidad | Cefepime y piperacilina-tazobactam también podrían ser usados | Si solo es susceptible a colistina asociar terapia iv e inhalada  |
|   |                        | Evitar amnioglucósidos en monoterapia (baja penetración pulmonar)  |   | Si no hay otras alternativas valorar Tigeciclina (dosis de carga 200 mg, mantenimiento 100 mg/12h), si es posible en tratamiento combinado. <sup>15</sup> |
| Ceftolozano/tazobactam (2/1g c/8h) y ceftazidima/avivactam (2/0.5g c/8h) han sido recientemente aprobados para el tratamiento de NAVM. Tienen actividad frente a <i>Pseudomonas</i> spp y otros gramnegativos multirresistentes, pueden ser una alternativa para el tratamiento dirigido cuando otros agentes no son eficaces <sup>15</sup> . |                        |  |   |   |

Tabla 3: Tratamiento dirigido<sup>13</sup>.

## 6.2. TRATAMIENTO NEBULIZADO

El uso de antibióticos por vía nebulizada está aprobado para el tratamiento de infecciones en pacientes con bronquiectasia o fibrosis quística. Los datos sobre eficacia y seguridad de su empleo en el tratamiento de la NAVM son limitados por lo que únicamente estarían indicados en tratamiento combinado con terapia intravenosa en pacientes críticos con infecciones respiratorias causadas por Gram negativos multirresistentes sin otras alternativas. En la actualidad, los más utilizados son aminoglucósidos, colistina o aztreonam.

Se debe tener en cuenta que muchas formulaciones de fármacos actualmente disponibles para la administración parenteral no están optimizadas para su uso como aerosol (contienen conservantes y pueden tener una osmolaridad subóptima) pudiendo aumentar la incidencia de broncoespasmo.

Las dosis de los antibióticos nebulizados más utilizados en la NAVM se resumen en la siguiente tabla<sup>16</sup>:

| ANTIBIÓTICO | DOSIS UTILIZADA EN NEBULIZACIÓN |
|-------------|---------------------------------|
| Gentamicina | 80-160 mg /8-12h                |
| Tobramicina | 150-300 mg /12h                 |
| Amikacina   | 400 mg/12h                      |
| Colistina   | 2 mUI /12 h a 5 mUI /8h         |
| Aztreonam   | 1000 mg/12h                     |

Tabla 4. Dosis de antibióticos nebulizados<sup>16</sup>

## 7. DURACIÓN

Algunos metaanálisis realizados demuestran resultados equivalentes en pacientes que recibieron 7-8 días de terapia antibiótica respecto a aquellos que recibieron 10-14 días. Por consiguiente, las guías internacionales avaladas por IDSA<sup>13</sup> y ESICM<sup>17</sup> recomiendan tratamiento durante 7 días para la mayoría de los pacientes con NAVM. Un tratamiento más prolongado o más reducido podría considerarse para algunos pacientes en función de su respuesta clínica, radiológica o de laboratorio<sup>13</sup>.

Algunos ensayos aleatorizados controlados han demostrado que medir ciertos biomarcadores como los niveles de procalcitonina (PCT) puede ayudar a establecer o reducir la duración adecuada de la terapia antibiótica en pacientes con NAVM<sup>13</sup>.

## 8. APORTACIONES FARMACEÚTICAS Y OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

La intervención del farmacéutico en el manejo del paciente con NAVM debe ir encaminada a la optimización de la terapia y prevención de efectos adversos mediante el ajuste de dosis y pautas de los antimicrobianos aplicando criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD).

- Incremento de dosis en *antimicrobianos concentración dependiente* como los aminoglucósidos o ajuste por peso ideal.
- Prolongar la infusión o hacerla continua (24h) en los *antimicrobianos tiempo dependientes* como los beta-lactámicos. Con el fin de aumentar el tiempo en el que los niveles se encuentran por encima de la CMI para aumentar la eficacia del tratamiento y disminuir la tasa de resistencias. Por ejemplo: meropenem 1g/8h infundido durante 3-4h, cefepime 2g/8h infundidos en 3h<sup>18, 19</sup>.
- Monitorización de niveles plasmáticos y recomendación de ajuste posológico de vancomicina y de aminoglucósidos. Para optimizar eficacia y prevenir la nefrotoxicidad asociada a vancomicina se recomienda alcanzar

niveles en el estado estacionario o Cmin entre 10-15 mg/l o 15-20 mg/l según el microorganismo aislado, la CMI a vancomicina y la situación del paciente. En el caso de aminoglucósidos, gentamicina y tobramicina niveles entre 1-2 mg/l, y amikacina niveles de 4-8 mg/l en el caso de dosificación múltiple<sup>20</sup>.

Por otro lado, el farmacéutico debería comprobar si el paciente tiene antecedentes alérgicos y ver si existen potenciales interacciones del tratamiento antibiótico con el tratamiento habitual del paciente.

El farmacéutico también debe participar en los equipos multidisciplinares de optimización de antimicrobianos (PROA) en la elaboración de guías locales de tratamiento ajustado a la epidemiología del centro y/ o de la unidad clínica.

## **9. CASO CLÍNICO**

### **Antecedentes**

Mujer de 67 años que ingresa en UCI por hemorragia subaracnoidea secundaria a ruptura de aneurisma de arteria comunicante anterior. La paciente no tiene antecedentes clínicos relevantes ni alergias medicamentosas conocidas.

### **Evolución clínica**

Tras una arteriografía diagnóstica se procede a intervenir a la paciente con colocación de drenaje ventricular externo (DVE) permaneciendo sedada, intubada y conectada a ventilación mecánica. Tras cinco días de intubación, se produce un empeoramiento respiratorio secundario a que el tubo endotraqueal está muy progresado y conlleva una atelectasia del pulmón izquierdo.

Al noveno día de ingreso, además del empeoramiento respiratorio, tiene lugar un empeoramiento del gradiente, un peor aspecto de las secreciones, fiebre mayor de 38° y leucocitosis (20.000). Se obtiene broncoaspirado selectivo (BAS) y se extraen hemocultivos para estudio microbiológico. Se inicia de forma empírica antibioterapia intravenosa con piperacilina/tazobactam 4/2,5 g/6h y linezolid 600 mg c/12h para cubrir un posible foco respiratorio.

Tras instaurar este tratamiento antibiótico y constatar un caso de síndrome de distrés respiratorio secundario a NAVM sin microorganismo filiado con shock séptico secundario, se decide cambiar piperacilina/tazobactam por meropenem y mantener linezolid debido a la mala evolución clínica.

Tras 12 días de ingreso y 3 días de tratamiento empírico, en el BAS se observa crecimiento de *Staphylococcus aureus* meticilin sensible. Con este hallazgo y hemocultivos negativos, se desescala el tratamiento empírico a un tratamiento dirigido con cloxacilina intravenosa 2g/6h

durante 10 días. A raíz del comienzo con tratamiento dirigido observamos una clara mejoría debido a que la paciente se encuentra afebril, hemodinámicamente estable, con reactantes de fase aguda y leucocitos en descenso, con progresiva mejoría respiratoria.

**Pregunta nº 1: ¿Consideramos adecuado el tratamiento antimicrobiano de la paciente?**

La paciente sufre empeoramiento de la función respiratoria dentro de los primeros 5 días post-ingreso en UCI con aparición de signos clínicos y radiológicos compatibles con NAVM a partir del 9º día de ingreso. En los casos de NAVM tardía (> 5 días de estancia en UCI) la etiología más probable incluye patógenos hospitalarios incluidos microorganismos multirresistentes (SARM, *Pseudomonas aeruginosa*).

Tras la obtención de BAS, se decide comenzar tratamiento empírico con linezolid (cubre microorganismos Gram+, incluyendo SARM) y un agente antipseudomónico (piperacilina-tazobactam), de acuerdo a las guías locales elaboradas por el equipo PROA del hospital y ajustadas a las recomendaciones internacionales<sup>12, 13</sup> y a la epidemiología local. El tratamiento fue adecuado al incluir cobertura para los microorganismos más probables en neumonías tardías en centros con alta prevalencia de microorganismos multirresistentes. Como la paciente no presentaba otros factores de riesgo, no se considera necesaria iniciar la terapia empírica con dos agentes frente a *Pseudomonas*.

Tras empeoramiento, se decide sustituir piperacilina/tazobactam por meropenem. La mala evolución clínica justifica ampliar la cobertura a otros microorganismos Gram negativos a la espera de los resultados microbiológicos.

Posteriormente, con el resultado del BAS (se aísla SASM), se decide ajustar a un tratamiento dirigido con un antibiótico de menor espectro (cloxacilina), eficaz contra el microorganismo. Esta desescalada también es acertada y dará lugar a una menor tasa de resistencias antimicrobianas.

**Pregunta nº 2: ¿Hubiera sido recomendable usar la descontaminación selectiva?**

La descontaminación selectiva del tubo digestivo es una de las medidas incluidas en el Proyecto de Neumonía Zero para prevenir la NAVM. Aunque no está incluida entre las medidas básicas de obligado cumplimiento, ha demostrado, con un nivel de evidencia alto, reducir la tasa de NAVM por lo que se considera una medida altamente recomendable que debería aplicarse a todos los pacientes con ventilación mecánica, incluida nuestra paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> J.J. Guardiola, X. Sarmiento y J. Rello. Neumonía asociada a ventilación mecánica: riesgos, problemas y nuevos conceptos. *Medicina Intensiva*. 2001; 25:113-123.
- <sup>2</sup> E. Díaz, L. Lorente, J. Valles, J. Rello. Neumonía asociada a la ventilación mecánica. *Medicina intensiva*. 2010; 34(5):318-324.
- <sup>3</sup> Maraví-Poma E, Martínez JM, Izura J, Gutiérrez A, Tihista JA. Vigilancia y control de la neumonía asociada a ventilación mecánica. *An Sist Sanit Navarra*.2000;23(2); 143-160.
- <sup>4</sup>. Iribarren B Osvaldo, Aranda T Jacquelin, Dorn H Lilian, Ferrada M Mónica, Ugarte E Héctor, Koscina M Vinka et al. Factores de riesgo para mortalidad en neumonía asociada a ventilación mecánica. *Rev. chil. infectol.* [Internet]. 2009 Jun [citado 2020 Feb 17]; 26 (3): 227-232.5. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Smallpox. [Internet]. Stockholm: ECDC; 2016.
- <sup>6</sup> ENVIN-HELICS. Estudio Nacional de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva. Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. Informe 2018.
- <sup>7</sup> Protocolo de prevención de las neumonías relacionadas con ventilación mecánica en las UCI españolas. *Neumonía Zero*. <https://semicyuc.org/proyecto-neumonia-zero/>
- <sup>8</sup>. Maciques R, Castro B, Machado O, Manresa D. Neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica. *Rev Cubana Pediatr*. 2002 Sep; 74(3): 222-232.
- <sup>9</sup> Miguel-Roig C, Pico-Segura P, Huertas-Linero C, Pastor-Martínez M. Cuidados de enfermería en la prevención de la neumonía asociada a ventilación mecánica. Revisión sistemática. *Enferm Clin*. 2006; 16(5): 244-52.
- <sup>10</sup> Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTEIS). Estudio Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales en Servicio de Medicina Intensiva (ENVIN). Disponible en: <http://hws.vhebron.net/envin-helics>
- <sup>11</sup> *Clinical Infectious Diseases*, Volume 63, Issue 5,1 September 2016, Pages e61–e111, <https://doi.org/10.1093/cid/ciw353>
- <sup>12</sup> Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-Associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005,171: 388–416.

- <sup>13</sup> Kalil AC, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(5):e61-e11114.
- <sup>14</sup> Fica A, Cifuentes M, Hervé B. Actualización del Consenso "Neumonía asociada a ventilación mecánica" Primera parte: Aspectos diagnósticos. *Rev chil infectol*. 2011; 28(2):130-151.
- <sup>15</sup> Garnacho-Montero J, et al. European Society of Intensive Care Medicine. Task force on management and prevention of *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU. *Intensive Care Med* 2015; 41: 2057-75.
- <sup>16</sup> Rello J, et al. Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect* 2017; 23:629-639.
- <sup>17</sup> Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700582.
- <sup>18</sup> Dulhunty JM, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013; 56:236-44.
- <sup>19</sup> Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 272-82.
- <sup>20</sup> Guía de monitorización farmacocinética. Guía Prioam. Disponible en: <https://guiaprioam.com/indice/monitorizacion-de-antimicrobianos/>

## 8. PREVENCIÓN DE ÚLCERAS POR ESTRÉS EN EL PACIENTE CRÍTICO.

AUTORES: SONIA RUIZ SÁNCHEZ, CRISTINA DEL POZO CARLAVILLA, BELÉN SERNA SERRANO, ISMAEL PÉREZ ALPUENTE, SERGIO PLATA PANIAGUA.

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE ALBACETE

### 1. INTRODUCCIÓN

Las úlceras gástricas relacionadas con el estrés aparecen en un número significativo de pacientes que ingresan en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Aunque la prevalencia de hemorragias clínicamente importantes debido a ellas es baja, siguen siendo un serio problema debido a su gravedad, ya que contribuye a una mayor morbilidad y mortalidad en el paciente crítico. Como consecuencia, muchos pacientes requieren profilaxis para la prevención del sangrado o incluso su tratamiento<sup>1</sup>.

#### 1.1. DEFINICIÓN

La úlcera de estrés (UE), también conocida como lesión difusa de la mucosa, gastritis hemorrágica, gastritis erosiva, úlcera de Curling o úlcera de Cushing, fue descrita por primera vez en 1971<sup>2</sup>. Este término se introdujo para describir el daño resultante de la mucosa que puede consistir en lesiones únicas o múltiples, localizadas en el tracto gastrointestinal superior (esófago, estómago y duodeno) y que pueden conllevar complicaciones hemorrágicas importantes en pacientes críticos<sup>3</sup>.

Las lesiones de la mucosa gastrointestinal asociadas al estrés se sitúan, generalmente, en el fondo y cuerpo del estómago, que son las áreas productoras de ácido. Se diferencian de las úlceras pépticas en que éstas últimas tienden a desarrollarse en el antro o el duodeno y en que las UE tienden a causar sangrado intestinal sin dolor abdominal asociado<sup>3,4</sup>. Se clasifican en UE:

- Asintomáticas: no presentan sangrado.
- Con sangre oculta en heces.
- Con sangrado manifiesto: definido como la aparición de vómitos de sangre (hematemesis), sangre en aspirado nasogástrico o bien como

deposiciones de color negro y aspecto característico (melenas).

- Con sangrado clínicamente significativo: en el que se puede presentar uno o más de los siguientes criterios:

- Disminución de la presión arterial sistólica o diastólica  $\geq 20$  mmHg dentro de las 24 horas antes o después del sangrado.

- Aumento ortostático en el pulso  $\geq 20$  lpm y disminución de la presión arterial sistólica  $> 10$  mmHg.

- Disminución de la hemoglobina  $> 2$  g/dl durante un periodo de 24 horas o transfusión de  $\geq 2$  unidades de glóbulos rojos dentro de las 24 horas posteriores al inicio del sangrado

Necesidad de apoyo vasopresor y/o intervenciones invasivas (por ejemplo, endoscopia)<sup>5</sup>.

## 1.2. INCIDENCIA

La hemorragia gástrica es un proceso poco frecuente que ocurre entre el 1% y 2% de los pacientes ingresados en UCI<sup>6</sup>. Según la literatura mundial, en los años ochenta la mortalidad global asociada con sangrado digestivo llegó a ser muy alta, oscilando entre 48,5% y 87,5%; sin embargo, en la actualidad es poco frecuente gracias al empleo de diferentes opciones terapéuticas, reduciéndose hasta un 12-15%<sup>7</sup>.

Varios estudios han revelado que más del 75% de los pacientes críticos analizados desarrollaron lesiones gástricas graves dentro de las 72 horas posteriores al ingreso en la UCI y casi el 100% de ellos en pacientes extremadamente críticos<sup>8</sup>.

Asimismo, se observó la aparición de hemorragia manifiesta en el 20% de los pacientes sin profilaxis de úlceras de estrés (PUE), mientras que menos del 5% desarrolló hemorragia clínicamente significativa, atendiendo a los criterios definidos anteriormente. En un 50% de pacientes se detectó hemorragia oculta gastrointestinal en las pruebas, lo que no tuvo relevancia clínica<sup>9</sup>.

Estas lesiones, generalmente, permanecen superficiales, produciendo perforación en menos del 1% de los pacientes en UCI<sup>5</sup>. La hemorragia gastrointestinal clínicamente importante, en paciente crítico, se ha asociado con una prolongación de la estancia en UCI de 7 días de media, con importantes consecuencias clínicas y económicas y con un aumento de la mortalidad de más de 5 veces. La aparición de hemorragias significativas, generalmente indica una rotura de la submucosa y el desarrollo de una úlcera verdadera que se asocia con una mayor mortalidad<sup>9</sup>.

### 1.3. FACTORES DE RIESGO

Se conocen los resultados de múltiples investigaciones para identificar pacientes con riesgo de sangrado asociado a UE. En una de ellas se evaluaron los factores de riesgo potenciales para la aparición de UE en pacientes ingresados en la UCI. En este ensayo, se identificaron los dos factores de riesgo principales e independientes más comunes para el desarrollo de hemorragias gastrointestinales: insuficiencia respiratoria (necesidad de ventilación mecánica durante al menos 48 horas) y presencia de coagulopatía. De los pacientes que tenían uno o ambos de estos factores de riesgo la incidencia de sangrado fue más importante comparado con los que no los presentaban<sup>10</sup>.

En posteriores estudios se demostró que los pacientes con insuficiencia renal tenían un mayor riesgo de hemorragias<sup>9</sup>. En otros estudios, con menor grado de evidencia, se incluyeron pacientes con enfermedades graves como: insuficiencia hepática, insuficiencia renal, shock, sepsis, traumatismos graves, traumatismo espinal y cirugía mayor. Asimismo, pueden tener un mayor riesgo de sangrado los pacientes con quemaduras en más del 35% de la superficie corporal, antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica, tres o más enfermedades coexistentes, en tratamiento con antiplaquetarios, AINES o soporte vital extracorpóreo.

Otros factores como son la terapia con glucocorticoides, infección por *Helicobacter pylori* y nutrición enteral, no han demostrado de manera concluyente que sean factores de riesgo para la UE<sup>5,9</sup>.

### 2. TIPOS DE PROFILAXIS

Las alternativas utilizadas para la PUE son los inhibidores de la bomba de protones (IBP), los antagonistas de los receptores H2 (anti-H2), el sucralfato y la nutrición enteral (NE):

- **Los IBP como el omeprazol y los anti-H2 como la ranitidina, son los más utilizados en la PUE del paciente crítico. Ambos actúan disminuyendo la secreción ácida y, por tanto, el riesgo de sangrado. Sin embargo, aumentar el pH gástrico promueve el crecimiento bacteriano, sobre todo de bacilos gram negativos, y podría incrementar el riesgo de colonización endobronquial y neumonía<sup>11</sup>.**

|                | DOSIFICACIÓN   | CONSIDERACIONES  |
|----------------|--|--|
| <b>ANTI-H2</b> | <p><b>Ranitidina:</b></p> <p>Vía oral (VO): 150mg/12h<sup>12</sup></p> <p>Vía intravenosa (IV): 50mg → 0,125 ó 0,250 mg/kg/hora<sup>13</sup></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Buena biodisponibilidad vía oral. Sustituir a vía oral tan pronto como la condición del paciente lo permita</li> <li>- Taquifilaxia</li> <li>- Ajuste de dosis en insuficiencia renal (IR)</li> <li>- Bajo riesgo de neumonía nosocomial</li> </ul> |
| <b>IBP</b>     | <p><b>Omeprazol:</b></p> <p>VO: 20-40mg/24h<sup>14</sup></p> <p>IV: 40-60mg/24h. Dosis superiores, dividir en 2 tomas<sup>15</sup></p>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- No requiere ajuste en IR o hepática</li> <li>- Problemas de administración por sonda nasogástrica</li> <li>- Incremento del riesgo de neumonía asociada a la ventilación (NAVM) e infección por <i>Clostridium difficile</i> (CD)</li> </ul>        |

Tabla 1: Tratamientos de elección para la PUE.

- El sucralfato favorece la liberación de prostaglandinas, la secreción de bicarbonato, la regeneración celular y la formación de mucus. Forma una película protectora sobre la mucosa gástrica dañada con las proteínas tisulares y favorece la cicatrización<sup>16</sup>. Los principales problemas que presenta el sucralfato en la práctica clínica son: puede producir toxicidad en pacientes con fracaso renal debido a la presencia de aluminio, obstruir sondas y la eficacia del sucralfato es inferior a la de los anti-H2. Por todo esto, no se recomienda para la PUE.

El papel de la NE sigue siendo incierto y su beneficio no ha sido demostrado mediante estudios prospectivos. La NE podría prevenir el desgaste energético del epitelio gástrico y disminuir el riesgo de sangrado: al alcalinizar el pH, aumentar la síntesis de prostaglandinas, mejorar la perfusión esplénica y el flujo de la mucosa gástrica. Sin embargo, utilizar PUE en pacientes con NE está asociado a un mayor riesgo de neumonía<sup>17, 18</sup>.

### 3. ¿TODOS LOS PACIENTES NECESITAN PROFILAXIS?: CUÁNDO, CUÁNTO Y CÓMO TRATAR. COMPARATIVA Y EFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS

El uso de medicación en la PUE es un tema controvertido en el paciente crítico. Los anti-H2, los antiácidos y el sucralfato son efectivos en la PUE en pacientes de alto riesgo, a pesar de que la incidencia de hemorragia digestiva inducida por estrés ha disminuido con el paso del tiempo debido a la mejora de la atención sanitaria y no todos los pacientes necesitan profilaxis<sup>19</sup>.

En la actualidad los más utilizados son los IBP y los anti-H2 ya que han demostrado mayor beneficio clínico, presentan un fácil manejo y tienen menos complicaciones que la NE y el sucralfato. La guía sepsis 2016<sup>20</sup> recomienda profilaxis en pacientes de alto riesgo sin mostrar preferencias entre anti-H2 e IBP. Sin embargo, en un metaanálisis acerca de la eficacia y seguridad en el uso de IBP en PUE de pacientes críticos que recoge datos de 14 ensayos clínicos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de los IBP en la reducción de la UE frente al resto de alternativas sin presentarse un aumento de la mortalidad, riesgo de neumonía o tiempo de estancia en UCI<sup>18</sup>. No obstante, en otro metaanálisis más reciente, se demostró un mayor beneficio de los IBP y se observó un aumento del riesgo de neumonía y posibilidad de infección por CD<sup>21,22</sup>. IBP frente a no profilaxis, presentó una reducción del riesgo relativo de UE en un 1,6% con un incremento del riesgo relativo de neumonía del 3%<sup>18, 21</sup>.

Uno de los problemas asociados al uso indiscriminado de medicamentos para la PUE, es que un alto número de pacientes continúan con el empleo de la profilaxis antiácida al alta de UCI y/o de la estancia hospitalaria a pesar de que la incidencia del sangrado es significativamente baja. En un estudio liderado por un farmacéutico sobre la implantación de un programa de PUE se observó una reducción del 58% de las prescripciones inadecuadas en UCI, una reducción del 23% de las prescripciones al alta de UCI a planta y un ahorro estimado de 200.000 \$/año. Todo ello, sin diferencias en los resultados clínicos<sup>23</sup>.

En resumen y conforme a lo descrito anteriormente, la mejor alternativa para la PUE sería el uso de IBPs en pacientes de alto riesgo que no estén con NE. En aquellos casos donde no estén indicados los IBP por riesgo de interacciones farmacológicas, sería recomendable usar anti-H2. Para evitar el uso indiscriminado e innecesario de la PUE dada su baja incidencia en la actualidad, se recomienda estratificar el riesgo de UE en un paciente crítico. Por tanto, es importante suspender la PUE cuando no existan factores de riesgo de UE, para no incrementar costes y evitar posibles interacciones o efectos adversos. Para facilitar esta tarea, podríamos plantearnos una serie de preguntas:

- ¿El tratamiento crónico con antiácidos del paciente se debe a su patología base?
- ¿Presenta factores de riesgo de sangrado que requieran profilaxis?
- ¿La adición del nuevo fármaco interacciona con alguno de los ya prescritos?
- ¿Está recibiendo NE?

No obstante, debido a las características intrínsecas del paciente crítico, es recomendable reevaluar continuamente la necesidad de PUE en función de sus factores de riesgo y, para cada escenario clínico tomar una decisión consensuada con el resto de los clínicos.

#### 4. CASO CLÍNICO

Mujer de 76 años que es trasladada a urgencias tras la activación del código ictus extrahospitalario. La paciente indica que se acostó asintomática el día anterior hacia las 0:00h. Esta mañana ha sido encontrada hacia las 8:00h con desviación oculocefálica a la izquierda y hemiplejía izquierda. Se le realiza trombectomía mecánica consiguiendo recanalización completa e ingresa en la unidad de cuidados intensivos para control estrecho con diagnóstico de ictus isquémico en el territorio de la arteria cerebral media derecha por oclusión proximal de etiología indeterminada y coagulopatía. La paciente está consciente y orientada. Está en dieta absoluta hasta realizarse el TAC de control y test de deglución.

• **Antecedentes personales: No alergias medicamentosas conocidas, hipertensión arterial, dislipemia e hipotiroidismo. No diabetes mellitus. Tratamiento crónico: Valsartán/hidroclorotiazida 160/12,5mg cada 24 horas, levotiroxina 75mcg cada 24 horas y simvastatina 20mg cada 24horas.**

**¿Ante la situación clínica de la paciente, debería iniciarse tratamiento para la prevención de úlceras por estrés?**

El paciente presenta factores de riesgo de sangrado gastrointestinal (coagulopatía), por lo que la PUE estaría indicada con IBP o anti-H2 indistintamente.

#### 5. BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup> Bardou, M. et al. (2019). "Stress-related mucosal disease in the critically ill patient". *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, vol. 12, no. 2, 2015, p. 98+. Gale Academic Onefile, Accessed 25 Nov. 2019

<sup>2</sup> Mercer, D. W., Goede, M. R., (2019). "Management of stress ulcers". UpToDate. Retrieved 27 November 2019, from: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-stress-ulcers>

<sup>3</sup> Buendgens, L., Koch, A., Tacke, F. (2016). "Prevention of stress-related ulcer bleeding at the intensive care unit: Risks and benefits of stress ulcer prophylaxis". *World J Crit Care Med.* 2016 Feb 4;5(1):57-64.

<sup>4</sup> Nickson, D. (2019). "Stress ulcer prophylaxis" • LITFL • CCC Gastroenterology. Retrieved 27 November 2019, from <https://litfl.com/stress-ulcer-prophylaxis/>

<sup>5</sup> Weinhouse, G. L. (2019). "Stress ulcers in the intensive care unit: diagnosis management and prevention". UpToDate. Retrieved 27 November 2019, from <https://www.uptodate.com/contents/stress-ulcers-in->

the-intensive-care-unit-diagnosis-management-and-prevention

<sup>6</sup> Montejo González, J.C., Estébanez Montiel, M. B. Complicaciones gastrointestinales en el paciente crítico. *Nutrición hospitalaria: Órgano oficial de la Sociedad española de nutrición parenteral y enteral*, ISSN 0212-1611, Vol. 22, N.º. Extra 2, 2007, págs. 56-62

<sup>7</sup> Delgadillo Sánchez, V.P., Londoño Trujillo, D., Alvarado Bestene, J. Incidencia de sangrado digestivo en la UCI del Hospital Universitario San Ignacio. *Acta Med Colomb [Internet]*. 2009 June [cited 2019 Dec 30]; 34( 2 ): 73-79. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-24482009000200004&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482009000200004&lng=en).

<sup>8</sup> Spirt MJ. Stress-related mucosal disease: risk factors and prophylactic therapy. *Clin Ther*. 2004;26(2):197–213.

<sup>9</sup> Maton, P.N. (2005). “Review article: Prevention of stress related mucosal bleeding with proton pump inhibitors”. *Aliment Pharmacol Ther*, 22 (2005), pp. 45-52

<sup>10</sup> Cook, D.J., Fuller, H.D., Guyatt, G.H. et al. (1994). “Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients”. *Canadian Critical Care Trials Group. N. Engl. J. Med*. 1994; 330-377.

<sup>11</sup> Messori A, Trippoli S, Vaiani M, Gorini M, Corrado A. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2000 Nov 4;321(7269):1103-6.

<sup>12</sup> Ficha Técnica Ranitidina comprimidos. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/56007/FT\\_56007.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/56007/FT_56007.html.pdf) (acceso en mayo 2020)

<sup>13</sup> Ficha Técnica Ranitidina inyectable. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/56072/FT\\_56072.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/56072/FT_56072.pdf) (acceso en mayo 2020)

<sup>14</sup> Ficha Técnica Omeprazol cápsulas. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63301/63301\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63301/63301_ft.pdf) (acceso en mayo 2020)

<sup>15</sup> Ficha Técnica Omeprazol inyectable. Disponible en: <https://www.normon.es/files/ES-Omeprazol%20IV-433448b22777fe8a46f8ae515dd848f6.pdf> acceso en mayo 2020)

<sup>16</sup> Ficha Técnica Sucralfato comprimidos/suspensión oral Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/57511/FT\\_57511.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/57511/FT_57511.pdf) (acceso en octubre 2019)

<sup>17</sup> Marik PE, Vasu T, Hirani A, Pachinburavan M. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2010 Nov;38(11):2222-8.

<sup>18</sup> Alshamsi F, Belley-Cote E, Cook D, Almenawer SE, Alqahtani Z et al.

Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 20, 120 (2016)

<sup>19</sup> Toews I, George AT, Peter JV, Kirubakan R, Fontes LES, Ezekiel JBP et al. Interventions for preventing upper gastrointestinal bleeding in people admitted to intensive care units. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 6. Art. No.: CD008687.

<sup>20</sup> Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine*. Marzo 2017, Volume 43, Issue 3, pp 304-377

<sup>21</sup> Alhazzani W, Alshamsi F, Belley –Cote E, Heels-Ansdell E, Brignardello-Petersen R, Alquraini M. Efficacy and safety of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a network meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med*. 2018 Jan;44(1):1-11.

<sup>22</sup> Cook D, Guyatt G. Prophylaxis against Upper Gastrointestinal Bleeding in Hospitalized Patients. *N Engl J Med* 2018;378:2506-16.

<sup>23</sup> Buckley MS, Park AS, Anderson CS, Barletta JF, Bikin DS, Gerkin RD, et al. Impact of a clinical pharmacist stress ulcer prophylaxis management program on inappropriate use in hospitalized patients. *Am J Med*. 2015 Aug;128(8):905-13.

## 9. ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN EN EL PACIENTE CRÍTICO.

AUTORES: CLARA NOTARIO DONGIL, ADRIÁN PÉREZ FÁCILA, MARÍA CARMEN CONDE GARCÍA, ESTHER DOMINGO CHIVA, ANA VALLADOLID WALSH.

HOSPITAL GENERAL LA MANCHA CENTRO. ALCÁZAR DE SAN JUAN

### 1. INTRODUCCIÓN

Las alteraciones de la coagulación constituyen una complicación habitual en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y se asocian con una elevada morbi-mortalidad<sup>1</sup>.

La hemostasia fisiológica se basa en complejas interacciones entre los componentes de la sangre y paredes de los vasos:

- Vasoconstricción local.
- Reacciones de adhesión y liberación plaquetaria.
- Formación de fibrina y estabilización del trombo.
- Eliminación del trombo por mecanismos fibrinolíticos.

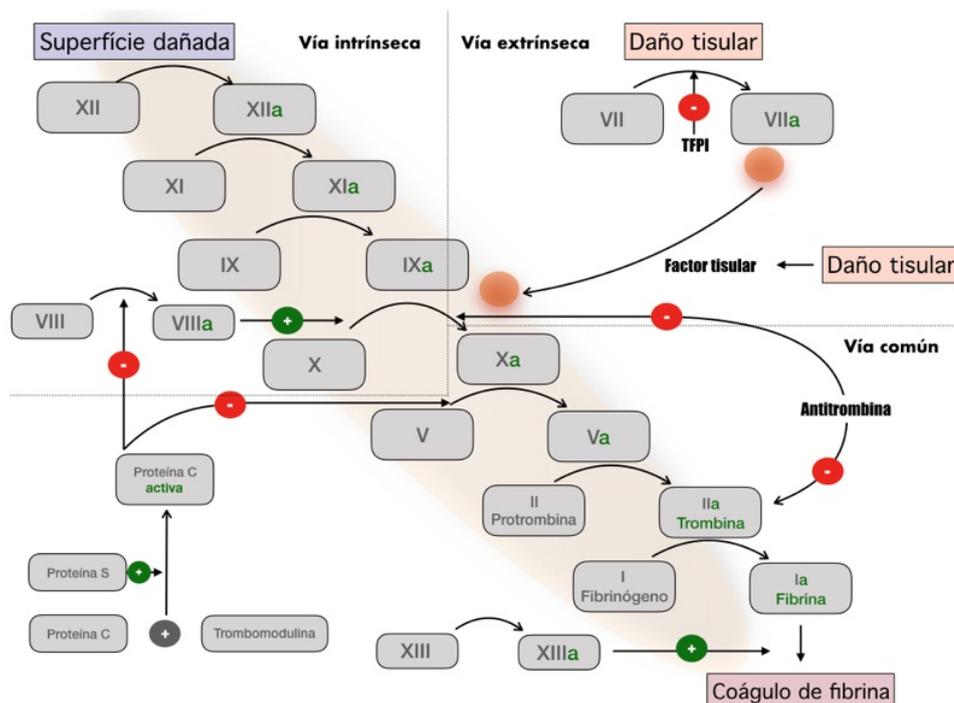


Figura 1: Mecanismo de coagulación

Existe gran variabilidad en los criterios diagnósticos en cuanto a coagulopatías en el paciente crítico. Las pruebas de laboratorio incluyen tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), fibrinógeno y tiempo de trombina (TT).

Tabla 1: Patrones de coagulopatía en el paciente crítico<sup>2</sup>.

|   | Plaquetas | Tiempo Hemorragia | Fibrinógeno | TTPa | TP | TT | Productos de degradación de fibrinógeno |
|---|-----------|-------------------|-------------|------|----|----|---|
| <b>Hemorragia externa</b>                   | ↓         | ↑                 | ↓           | ↑    | ↑  | ↑  | -                                       |
| <b>Hemorragia interna</b>                   | ↓         | ↑                 | ↓           | ↑    | ↑  | ↑  | ↑                                       |
| <b>Coagulación Intravascular Diseminada</b> | ↓         | ↑                 | ↓           | ↑    | ↑  | ↑  | ↑                                       |
| <b>Trombocitopenia</b>                      | ↓         | N                 | N           | N    | N  | N  | -                                       |
| <b>Trombocitopatía</b>                      | N         | ↑                 | N           | N    | N  | N  | -                                       |
| <b>Insuficiencia hepática</b>               | N         | ↑                 | ↓           | ↑    | ↑  | -  | -                                       |
| <b>Fibrinólisis</b>                         | N         | N                 | N           | ↑    | ↑  | ↑  | ↑                                       |

Las coagulopatías más importantes que conciernen a los pacientes ingresados en UCI se recogen a continuación:

## 2. SEPSIS

Se produce un trastorno fisiopatológico que desencadena la activación del sistema inmune del paciente por elementos externos a él, dando lugar a una respuesta inflamatoria sistémica. El cuadro séptico se acompaña de una respuesta procoagulante, (cerca del 35% de casos pueden desarrollar coagulación intravascular diseminada (CID))<sup>3</sup>, proinflamatoria y antifibrinolítica, donde diversas células con potencial inflamatorio producen la liberación de diversas citoquinas que producen el daño del endotelio vascular. Como consecuencia, se produce la expresión del factor tisular, activando la vía extrínseca, dando lugar a la producción de trombina y fibrina, depositada en la microcirculación. En consecuencia, esta formación de fibrina dará lugar a una microtrombosis generalizada, produciendo una lesión que dará lugar a la disfunción de los órganos<sup>4</sup>. Los

pacientes con sepsis y peor pronóstico presentan concentraciones disminuidas de antitrombina y proteína C y concentraciones elevadas de inhibidor de fibrinólisis<sup>5</sup>.

Los pacientes con sepsis grave presentan signos de activación de la coagulación (elevación de los complejos trombina-antitrombina, Dímero D, disminución del factor VII...).

Como estrategia de tratamiento, es importante utilizar fármacos que atenúen la respuesta inflamatoria y procoagulante.

### **3. CID<sup>6</sup>**

Según la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) es “un síndrome adquirido caracterizado por la activación intravascular de la coagulación con fallo de localización, originado por diferentes causas. Puede causar daño en la microcirculación y disfunción orgánica”.

Las manifestaciones son diversas: hemorragia, disfunción hepática, lesión renal, alteraciones respiratorias, shock o tromboembolismo.

La CID aparece por un estado de hipercoagulabilidad y/o hiperfibrinólisis. Algunas de las causas que lo originan son:

- Sepsis
- Neoplasias sólidas/leucemias
- Vasculares
- Cardiopulmonares
- Trauma
- Fallo hepático
- Reacciones inmunológicas
- Hemólisis, hipoxia, acidosis severa, hipotermia, hipertermia.

#### **3.1. DIAGNÓSTICO Y MANEJO DEL PACIENTE CON CID**

El diagnóstico se establece con la asociación del cuadro clínico, pruebas de coagulación y hemograma<sup>7</sup>.

El uso de sistemas de puntuación validados como el de la ISTH o de la Asociación Japonesa de Medicina Aguda (JAMM) constituyen una estandarización para el diagnóstico<sup>8</sup>.

Tabla 2: CID Score<sup>9</sup>.

|   | ISTH                                 | JAAM  |
|---|--------------------------------------|---|
| <b>Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica</b> | > 5 compatible<br>No utiliza         | > 4 compatible<br>> 3:1                                 |
| <b>Plaquetas x 10<sup>9</sup>/l</b>                 | > 100: 0<br>< 100: 1                 | 80-120 o reducción > 30%: 1<br>< 80, reducción > 50%: 2 |
| <b>PDF</b>  | Normal: 0<br>Aumento moderado: 1     | 10-25: 1<br>> 25:2                                      |
| <b>TP</b>   | Aumento < 3: 0<br>3-6 s:1<br>>6 s: 2 | Ratio > 1,2: 1  |
| <b>Fibrinógeno</b>                                  | > 100 mg/dl: 0<br>< 100 mg/dl: 1     | No utiliza  |

El tratamiento<sup>9</sup> incluye transfusiones, soporte hemodinámico y ventilatorio.

- **Transfusión de plaquetas/plasma:** En ausencia de sangrado, se recomiendan transfusiones si el umbral es  $<20 \times 10^9/L$  (1-2 unidades de concentrado o 1 unidad de aféresis). Si intervención urgente, trasfundir con umbral  $< 50 \times 10^9/L$ .
- **Transfusión de plasma fresco congelado (PFC):** cuando TP o TPPa se prolonga  $>1,5$  veces su valor normal y existe sangrado (dosis 15-30 ml/Kg)
- **Fibrinógeno:** Si  $<100\text{mg/dl}$ , se recomienda administrar 2 g de concentrado.
- **Heparina no fraccionada:** Su uso puede valorarse en CID aguda con complicaciones trombóticas (dosis inicial 500UI/hora).
- Antifibrinolíticos (ácido tranexámico): Uso solo en hiperfibrinólisis primaria con hemorragia grave (dosis 1g/8h).

#### 4. TROMBOCITOPENIA

Es una alteración de los mecanismos que regulan la producción, almacenamiento y destrucción de plaquetas. Su presencia está relacionada con un riesgo hemorrágico y presenta una elevada mortalidad<sup>10</sup>.

Aproximadamente el 50% de pacientes ingresados en UCI desarrollan trombocitopenia durante el ingreso. En el 5-20% de ellos, puede ser severa<sup>11</sup>.

En el paciente crítico, la trombocitopenia suele ser multifactorial. Los mecanismos por los cuales se produce son<sup>12</sup>:

- **Hemodilución**
- **Secuestro**
- **Pseudotrombocitopenia**
- **Disminución de la producción**
- **Consumo o destrucción.**

#### **4.1. DIAGNÓSTICO Y MANEJO DEL PACIENTE CON TROMBOCITOPENIA:**

Es esencial descartar pseudotrombocitopenia, tener presente la patología asociada (sepsis, cirugía reciente, insuficiencia hepática...), determinar un componente de toxicidad relacionada con fármacos como causa y analizar el patrón de trayectoria de la trombocitopenia.

En cuanto al manejo, es fundamental la erradicación y control del mecanismo patogénico que la desencadena. Aunque se sigan debatiendo los umbrales de transfusión de las plaquetas y cuándo utilizarlos<sup>13</sup>, algunas guías establecen las siguientes recomendaciones<sup>14</sup>:

- **Transfusión terapéutica:** Si hemorragia activa y recuento de plaquetas  $<50 \times 10^9/L$ , es necesario realizar transfusión de concentrados de plaquetas.
- **Transfusión profiláctica:** Se recomienda transfundir de forma preventiva con recuento  $<10 \times 10^9/L$ .

Transfusión previa a procedimientos invasivos: Tendremos en cuenta diferentes umbrales en función de los siguientes procedimientos:

- Catéter venoso central o broncoscopia con lavado si recuento  $\leq 20 \times 10^9/L$ .
- Punción lumbar, tubo de drenaje torácico o cirugía mayor si recuento  $\leq 50 \times 10^9/L$ .
- Neurocirugía o traumatismo craneano si recuento  $\leq 100 \times 10^9/L$ .

La transfusión plaquetaria no está exenta de complicaciones, pues puede estar asociada con aumento de infecciones y daño pulmonar<sup>15,16</sup>.

La plaquetopenia severa/ moderada se considera un marcador de morbimortalidad, pues aquellos pacientes sépticos con niveles de plaquetas por

debajo de  $20 \times 10^3/\mu\text{L}$  presentan una tasa de mortalidad cercana al 70%<sup>17</sup>.

## 5. TRAUMA

La causa de muerte en el 50% de pacientes con trauma dentro las primeras 48 horas del ingreso es la hemorragia<sup>18</sup>. Los mecanismos que pueden dar lugar al sangrado son<sup>19</sup>:

- **Hipotermia central (<32°C).**
- **Acidosis metabólica (pH<7,1).**
- **Dilución por aporte de coloides/ cristaloides y pérdida por sangrado.**
- **Hipocalcemia.**
- **Anemia extrema.**
- **Inhibición de la síntesis de factores de coagulación por shock e hipovolemia.**
- **Consumo de factores de la coagulación/plaquetas.**
- **Hiperfibrinólisis asociada al trauma por activación del sistema fibrinolítico y disminución del inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI I) con la disolución de coágulos.**

### 5.1. DIAGNÓSTICO Y MANEJO DEL SANGRADO MASIVO

La tromboelastometría o tromboelastometría rotacional son técnicas que permiten una detección temprana de coagulopatías<sup>20</sup>. Extraen conclusiones acerca de la interacción entre factores de coagulación (plaquetas-hematíes), además de la dinámica de la coagulación<sup>21</sup>.

El objetivo principal del tratamiento es focalizarse en el control de la hemorragia como generador de shock. El programa *Apoyo Vital Avanzado en Trauma® (ATLS®)* del Comité de Trauma del Colegio Americano de Cirujanos<sup>22</sup> incluye entre sus tratamientos, la infusión de fluidos para mantener la volemia y el uso de hemoderivados como concentrados de hematíes (CH), PFC, crioprecipitados y concentrados de plaquetas con objetivo de reponer elementos perdidos durante la hemorragia y/o prevenir los trastornos de la hemostasia.

## 6. DISFUNCIÓN HEPÁTICA

Los pacientes con disfunción hepática presentan trastornos de la coagulación, con un incremento del índice normalizado internacional (INR)>1,5. La disfunción hepática afecta a<sup>23</sup>:

- **Hemostasia primaria:** Generalmente aparece trombocitopenia condicionada por secuestro esplénico, disminución de niveles de trombopoyetina y consumo plaquetario<sup>24</sup>.
- **Coagulación:** El hígado produce la mayoría de productos de coagulación. Éstos disminuyen a medida que se produce progresión de hepatopatía.
- **Fibrinólisis:** Los pacientes desarrollan disfunción de la hemostasia de orden procoagulante y anticoagulante simultáneamente, manteniendo un balance hemostático renovado.

## **6.1. DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA HEMORRAGIA EN PACIENTE CON DISFUNCIÓN HEPÁTICA:**

La tromboelastografía se recomienda como herramienta para el diagnóstico de la función global de la hemostasia, pues ha demostrado predecir de manera puntual el riesgo de sangrado o bien como auxiliar en el tratamiento de la hemorragia crítica en los pacientes cirróticos y sometidos a trasplante<sup>25</sup>.

El manejo de la hemorragia se basa en conseguir un balance hemostático, aumentando los niveles de factores de coagulación, disminuyendo la fibrinólisis para evitar el consumo de factores de coagulación o incrementando los niveles de plaquetas con transfusiones.

En los casos de hemorragia crítica, el PFC está recomendado aunque debe evaluarse el riesgo/beneficio. El volumen necesario generalmente es alto, sobre todo en pacientes con cirrosis, pues un incremento de la presión portal produce aumento de hemorragia. Si existe sangrado activo, la cifra de plaquetas debe mantenerse  $>5 \times 10^3/L$ . Los crioprecipitados, hemoderivados ricos en fibrinógeno y factores procoagulantes (FXIII, FvW, FVIII), podrían favorecer un estado hipercoagulable y aparición de trombosis. Los concentrados de complejo protrombínico, especialmente los que contienen FII, FVII, FIX, FX, han demostrado disminuir la hemorragia en trasplante hepático, sin incrementar el riesgo de trombosis<sup>26</sup>.

El ácido tranexámico ha demostrado disminuir el sangrado en trasplante hepático durante la cirugía. En el sangrado por varices esofágicas, parece reducir la mortalidad, aunque no existe suficiente evidencia de uso rutinario<sup>27</sup>. La desmopresina disminuye el tiempo de sangrado, produciendo un aumento de los niveles de FvW y FVIII.

## **7. APORTACIONES DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL**

La complejidad en cuanto al manejo del paciente crítico plantea la necesidad de la intervención del farmacéutico hospitalario para optimizar

las terapias farmacológicas. Su aporte en UCI presenta un impacto positivo en el tratamiento de pacientes en esta unidad. Sus intervenciones clínicamente relevantes han demostrado ser efectivas, dando lugar a un mejor control y manejo de enfermedades en el paciente crítico.

Por otro lado, el aumento en la complejidad de la farmacoterapia de los pacientes en UCI ha llevado a la necesidad de un mayor conocimiento de las nuevas terapias, así como un manejo farmacológico específico de acuerdo con las necesidades de cada paciente.

Las coagulopatías constituyen un problema presente en una amplia mayoría de los pacientes críticos. Recientemente han surgido avances centrados en el tratamiento de la coagulopatía en traumatismos y sepsis. Sin embargo, el abordaje terapéutico mediante transfusiones de hemoderivados y fármacos destinados a atenuar la respuesta fisiológica, supone un riesgo para los pacientes<sup>28</sup>.

Es por esto que, el farmacéutico hospitalario es idóneo para monitorizar y guiar activamente la terapia en un entorno complejo como la UCI. Las contribuciones del farmacéutico radican en iniciativas de mejora de seguridad, calidad de vida, e investigación, así como formación y capacitación del personal sanitario<sup>29</sup>.

La intervención del farmacéutico pretende garantizar la disponibilidad de medicamentos, participar en el equipo multidisciplinar elaborando protocolos y guías de práctica clínica, controlar las posibles desviaciones en el uso racional de hemoderivados y realizar farmacovigilancia.

Finalmente la participación del farmacéutico en el uso racional de hemoderivados es clave, pues presentan características que llevan a restringir su uso:

- Costes de producción elevados.
- La sangre humana es un recurso limitado.
- Perfil de reacciones adversas
- Condiciones especiales de conservación y administración.

## **8. CASO PRÁCTICO:**

### **Motivo de ingreso**

Mujer de 73 años que ingresa en UCI procedente de la Unidad de Reanimación tras cirugía. La paciente es intervenida de colecistectomía abierta, complicándose con Síndrome de Disfunción Multiorgánica (SMDO).

## **Antecedentes personales**

- Diabetes Mellitus tipo 2.
- Hidrocefalia crónica del adulto pendiente de derivación ventrículo-peritoneal.
- Prótesis en cadera izquierda.
- Tratamiento domiciliario: citicolina 1g/24h, omeprazol 20mg/24h, vortioxetina 5 mg/12h, vidagliptina/ metformina 50/1000mg/12h.

## **Evolución clínica y tratamiento**

Durante su ingreso, se ajustan los parámetros respiratorios, tratamiento y se extraen hemocultivos y aspirado traqueal. Presenta oligoanuria y fracaso renal que obliga a instaurar técnicas continuas de reemplazo renal (TCRR).

Se inicia tratamiento intravenoso con:

- Noradrenalina 50mg/24h en perfusión continua (PC) en 250ml de suero glucosado 5% (SG5%).
- Midazolam 400mg/24h (6ml/h) en 250ml de SG5%.
- Amikacina 750mg/24h\*
- Vancomicina 1g/72h\*
- Piperacilina/tazobactam 2g/6h\*
- Fentanilo 1,2mg (4ml/h) en 100ml de suero salino fisiológico (SSF).
- Fitomenadiona 10mg/6h
- Paracetamol 1g/8h si fiebre.
- Dobutamina 500mg (10ml/h) en 250ml de SG5%.

\* Dosis ajustadas a TCRR

## **Analítica sanguínea al ingreso (parámetros destacables):**

**Hemograma** (hemoglobina: 11,4 g/dl; plaquetas: 43.000/μL)

**Coagulación** (TP: 49%; Tiempo de Cefalina (TC): 51,4 segundos; INR:2,31)

**Bioquímica** (Creatinina: 1,30mg/dl; Urea: 36mg/dl; Glucosa: 185mg/dl; PCR: 14,1)

### **Juicio diagnóstico:**

Shock séptico de origen abdominal secundario a colecistitis aguda no litiásica. Coagulopatía severa. SDMO secundario.

A las 24 horas del ingreso, se extrae nueva analítica y se objetiva fallo hepático con alteración de enzimas hepáticas (GOT: 9.689UI/L; GPT: 3.588UI/L). Así mismo, se produce un empeoramiento de los parámetros de coagulación (TC 60 segundos; TP 12%; INR 5,27; Plaquetas 33.000/ $\mu$ l; Hemoglobina 9,9 g/dl). Ante esta situación, se decide trasfunder un pool de plaquetas y 1.200UI del complejo protrombínico FII, FVII, FIX, FX (Prothromplex®), con una velocidad de infusión de 1ml/min.

En los hemocultivos se aísla Escherichia Coli multisensible por lo que se decide desescalar cobertura antibiótica, suspendiendo vancomicina y amikacina.

Se solicita perfil nutricional, realizándose interconsulta al Servicio de Farmacia (SF) e iniciándose Nutrición Parenteral con restricción de fluidos.

Tras una semana de ingreso, la paciente presenta una disminución franca y progresiva de la hipertransaminasemia (GOT: 239UI/L; GPT: 369UI/L) y mejoría progresiva a nivel gasométrico, con buena oxigenación. Se inicia descenso de analgesia, retirada de sedación y TCRR. Persiste sin embargo la trombopenia y coagulopatía severa junto con hipofibrinogenemia. Continúa en tratamiento con fitomenadiona 10mg/6h. Ante un nuevo descenso de valores de hemoglobina (7,7 g/dl), se realiza transfusión de CH.

A las pocas horas se observa deterioro general, precisando altas dosis de drogas vasoactivas, con tendencia a la hipotensión. Presenta situación de anuria sin respuesta a reposición de volumen ni a tratamiento diurético con 60 mg de furosemida en bolo, por lo que se decide reiniciar TCRR. Se transfunden dos CH por hemoglobina 6,5 g/dl.

Dado el choque séptico refractario (CSR) a drogas vasopresoras, se decide iniciar manejo con infusión de azul de metileno como uso fuera de ficha técnica<sup>30</sup> a 2mg/kg en bolo IV de 30 minutos, sin obtener respuesta.

### **¿Podría haberse seleccionado un tratamiento más adecuado para el CSR?**

Tras el uso de noradrenalina como vasopresor por excelencia, al no conseguir remontar la tensión arterial como consecuencia de CSR y según las guías de práctica clínica, debería haberse valorado otras opciones terapéuticas como el uso de corticoides (hidrocortisona) o análogos de la vasopresina, pues poseen una mayor evidencia en el tratamiento de CSR.

La evolución durante el ingreso fue tórpida, con empeoramiento progresivo de la coagulopatía y trombocitopenia y escasa respuesta a las medidas instauradas, siendo necesario el soporte de drogas inotrópicas y vasoactivas en concentraciones muy elevadas. Finalmente, la paciente fallece.

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> Quintana M, Cabestrero D, García A. Coagulación y hemorragia en el paciente crítico: patrón, pruebas diagnósticas y etiología. *M Intensiva*. 2003 Nov. 27(9):605-614.
- <sup>2</sup> Abizanda R. Guía del residente en la UCI. Barcelona. EDIKAMED, 2005.
- <sup>3</sup> Okamoto K, Tamura T, Sawatsubashi Y. Sepsis y coagulación intravascular diseminada. *J Cuidados intensivos* . 2016;4:23.
- <sup>4</sup> López A. Alteraciones de la coagulación en la sepsis. *M Intensiva*. 2005 Abr. 29(3): 166-177.
- <sup>5</sup> Lorente JA, García-Frade LJ, Landín L, de Pablo R, Torrado C, Renes E,. Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. *Chest*.1993 May; 103(5):1536-42.
- <sup>6</sup> Fondevila C. Coagulación Intravascular Diseminada. *Revista Argentina de Hematología*. 2012. 16:36-40.
- <sup>7</sup> Squizzato A, Hunt BJ, Kinasevitz GT, Wada H, Ten Cate H, Thachil J, et al. Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. An international consensus. *Thromb Haemost*. 2016 May 2;115(5):896-904.
- <sup>8</sup> Takemitsu T, Wada H, Hatada T, Ohmori Y, Ishikura K, Takeda T, et al. Prospective evaluation of three different diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2011 Jan;105(1):40-4.
- <sup>9</sup> Páramo JA. Hemostasia y trombosis. Manual práctico. Madrid. Arán Ediciones S.L. 2018.
- <sup>10</sup> Williamson DR, Lesur O, Tétrault JP, Nault V, Pilon D. Thrombocytopenia in the critically ill: prevalence, incidence, risk factors, and clinical outcomes. *Can J Anaesth*. 2013 Jul;60(7):641-51.
- <sup>11</sup> Greinacher A, Selleng S. How I evaluate and treat thrombocytopenia in the intensive care unit patient. *Blood*. 2016 Dec 29;128(26):3032-3042.
- <sup>12</sup> Riveros D. El paciente trombocitopénico en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Revista Argentina de Hematología*. 2018. 22:30-36
- <sup>13</sup> Rice TW, Wheeler AP. Coagulopathy in critically ill patients: part 1:

platelet disorders. *Chest*. 2009 Dec;136 (6):1622-1630.

<sup>14</sup> Zarychanski R, Houston DS. Assessing thrombocytopenia in the intensive care unit: the past, present, and future. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8;2017(1):660-666.

<sup>15</sup> Aubron C, Flint AW, Bailey M, Pilcher D, Cheng AC, Hegarty C, et al. Is platelet transfusion associated with hospital-acquired infections in critically ill patients?. *Crit Care*. 2017 Jan 6;21(1):2.

<sup>16</sup> Tariket S, Sut C, Hamzeh-Cognasse H, Laradi S, Pozzetto B, Garraud O, et al. Transfusion-related acute lung injury: transfusion, platelets and biological response modifiers. *Expert Rev Hematol*. 2016 May;9(5):497-508.

<sup>17</sup> Koyama K, Katayama S, Muronoi T, Tonai K, Goto Y, Koinuma T, et al. Time course of immature platelet count and its relation to thrombocytopenia and mortality in patients with sepsis. *PLoS One*. 2018;13(1):e0192064.

<sup>18</sup> Evans JA, van Wessem KJ, McDougall D, Lee KA, Lyons T, Balogh ZJ. Epidemiology of traumatic deaths: comprehensive population-based assessment. *World Journal of Surgery*. 2010;34(1):158-63.

<sup>19</sup> Cerestetto M, Tisminetzky G, Canales H, Legarto A, Neira P, Eskenazi E. I - Sangrados Críticos en Trauma y Cirugía. *M Intensiva*. 2008. 25(2):58-63.

<sup>20</sup> Fröhlich M, Mutschler M, Caspers M, Nienaber U, Jäcker V, Driessen A, et al. Trauma-induced coagulopathy upon emergency room arrival: still a significant problem despite increased awareness and management?. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2019 Feb;45(1):115-124.

<sup>21</sup> Quintana Díaz M, García Erce J. *Coagulopatías en el paciente crítico*. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2018.

<sup>22</sup> Henry S, Brasel K, Stewart RM. *ATLS. Apoyo vital avanzado en Trauma*. 10ª Edición. Chicago (EEUU). American College of Surgeon. 2018.

<sup>23</sup> Leal-Gaxiola P. Manejo de la coagulopatía en disfunción hepática. *RMA*. 2017. 40(2): S425-S426.

<sup>24</sup> Lisman T, Leebeek FW. Hemostatic alterations in liver disease: a review on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. *Dig Surg*. 2007;24(4):250-8.

<sup>25</sup> Alamo JM, Leon A, Mellado P, Bernal C, Marin LM, Cepeda C et al. Is "intra-operating room" thromboelastometry useful in liver transplantation? A case-control study in 303 patients. *Transplantation Proceedings*. 2013; 45(10):3637-9.

<sup>26</sup> Serensen B, Spahn DR, Innerhofer P, Spannagl M, Rossaint R. Clinical review: prothrombin complex concentrates evaluation of safety and

thrombogenicity. Crit Care. 2011;15:201.

<sup>27</sup> Martí-Carvajal AJ, Solà I, Martí-Carvajal PI. Antifibrinolytic amino acids for upper gastrointestinal bleeding in patients with acute or chronic liver disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Sep 12;(9):CD006007.

<sup>28</sup> Moore HB, Winfield RD, Aibiki M, Neal MD. Is Coagulopathy an Appropriate Therapeutic Target During Critical Illness Such as Trauma or Sepsis?. Shock. 2017 Aug;48(2):159-167.

<sup>29</sup> Preslaski CR, Lat I, MacLaren R, Poston J. Pharmacist contributions as members of the multidisciplinary ICU team. Chest. 2013 Nov;144(5):1687-1695.

<sup>30</sup> Carrillo-Esper R, Sosa-García JO, Carrillo-Córdova JJ, Carrillo-Córdova LL. Azul de metileno para el manejo del choque séptico refractario a vasopresores. Rev Mex Anest. 2010.Oct-Dic: 33 (4): 214-219

<sup>31</sup> Dellinger RP, Schorr CA, Levy MM. A Users' Guide to the 2016 Surviving Sepsis Guidelines. Crit Care Med. 2017 Mar;45(3):381-385.

## 10. CONCILIACIÓN DE LA MEDICACIÓN EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS.

AUTORES: INÉS MENDOZA ACOSTA, ÁNGEL YUSTE GUTIÉRREZ, PATRICIA TARDAGUILLA MOLINA, CLARA DEAN BAHONA, MARÍA BLANCO CRESPO.

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GUADALAJARA

### 1. INTRODUCCIÓN

#### 1.1. CONCILIACIÓN GENERAL

La conciliación de la medicación es el proceso formal y estandarizado de obtener la lista completa de la medicación previa de un paciente, compararla con la prescripción activa, y analizar y resolver las discrepancias encontradas. La realización de este proceso debe llevarse a cabo con la participación del paciente/cuidador siempre que sea posible, para valorar su cumplimiento terapéutico.

Una de las preocupaciones a nivel mundial que afecta a la seguridad de los pacientes es la conciliación del tratamiento farmacológico al desplazarse entre los distintos ámbitos de la atención sanitaria. En 2005 la Joint Commission declaró el proceso de conciliación en el paciente ingresado como un objetivo de salud a nivel nacional<sup>1</sup>.

Es necesario realizar la conciliación de la medicación en el momento del ingreso y del alta hospitalaria, y en general siempre que se produzca un cambio de responsabilidad que implique una actualización del tratamiento, con el objetivo de eliminar los errores derivados de los fallos en la comunicación del tratamiento farmacológico del paciente<sup>2,3</sup>.

Según la Guía de Práctica Clínica de optimización de medicamentos publicada por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE)<sup>4</sup> los principales objetivos de la conciliación son:

- Asegurar que el paciente está recibiendo el medicamento adecuado, en la dosis y posología correspondientes.
- Reducir el riesgo de errores de medicación a lo largo de toda la atención sanitaria.
- Proporcionar un cuidado continuo e individualizado para cada paciente con respecto a sus medicamentos.
- Minimizar confusión sobre el tratamiento del paciente.

- Comunicar cualquier cambio que se produzca en el tratamiento del paciente.

Mejorar la eficiencia de un servicio y así llevar a cabo el mejor uso de los profesionales sanitarios y su tiempo.

Una revisión sistemática revela que la conciliación identificaba discrepancias de medicamentos inintencionadas en un 3,4-98,2% de los pacientes dependiendo del entorno clínico<sup>5</sup>. Diferentes estudios han demostrado que los pacientes presentan menor frecuencia de errores de medicación cuando se concilia su tratamiento, comparado con aquellos cuyo cuidado era el rutinario<sup>6,7</sup>. Los errores más frecuentes son: omisión de medicamentos en un 42-57% de los casos, seguido en un 31-32% de diferencias en dosis, vía o pauta, inicios innecesarios de medicamentos o cambios de medicación<sup>8</sup>.

Los errores de medicación suponen una de las principales causas de morbilidad en los pacientes hospitalizados, y ocurren principalmente cuando cambia el responsable del paciente; por esta razón, en los traslados de unidad de hospitalización, el paciente es especialmente vulnerable a este tipo de errores. En la evaluación de la gravedad de los errores de conciliación, el documento de consenso en terminología y clasificación de los programas de Conciliación de la Medicación propone utilizar la clasificación del National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (tabla 1).

| <b>Categoría</b> | <b>Gravedad</b>   |
|------------------|---|
| A                | No error, pero posibilidad de que se produzca   |
| B                | Error que no alcanza al paciente, no causa daño   |
| C                | Error que alcanza al paciente, pero no es probable que cause daño                                   |
| D                | Error que alcanza al paciente y habría necesitado monitorización o intervención para evitar el daño |
| E                | Error que habría causado un daño temporal   |
| F                | Error que habría causado un daño que requeriría hospitalización o prolongación de la estancia       |
| G                | Error que habría causado un daño permanente   |
| H                | Error que habría requerido soporte vital  |
| I                | Error que habría resultado mortal   |

Tabla 1. Gravedad de los errores de medicación según National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention<sup>3,9</sup>.

Sin embargo, hay evidencia limitada en el impacto que puede tener esta conciliación en los resultados clínicos tales como la reducción de las admisiones hospitalarias, disminución de la duración de la estancia y mortalidad<sup>10</sup>.

## **1.2 CONCILIACIÓN EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS**

La Unidad de cuidados intensivos (UCI) es un área crítica de problemas relacionados con la medicación y de acontecimientos adversos a medicamentos. La gravedad de los pacientes junto con el alto grado de complejidad de la medicación incrementa las oportunidades de error en cualquiera de las fases de la cadena terapéutica. Así, se ha podido observar en diversos estudios que la incidencia de errores de medicación en este tipo de pacientes es superior a la de otras áreas. Además, según el estudio de Seguridad y Riesgo en el Enfermo Crítico (SYRECE) el 90% de todos los incidentes y el 60% de los eventos adversos fueron clasificados como evitables o posiblemente evitables, y la mayor parte de los errores de medicación se produjeron durante los procesos de prescripción y administración<sup>11</sup>.

Como hemos comentado anteriormente, una situación que se repite habitualmente en nuestros hospitales y que contribuye a la aparición de estos errores, es la discrepancia existente entre la medicación que tomaba el paciente antes del ingreso y la prescrita durante el mismo. Dicha discrepancia, cuando no está justificada, se conoce como error de conciliación<sup>12</sup>.

Los errores de conciliación han sido estudiados en diversos ámbitos asistenciales, pero existe poca información sobre su incidencia en el paciente crítico. Un estudio prospectivo realizado en estos pacientes encontró que el 48% de los pacientes presentaba algún error de conciliación. El 58% de los errores de conciliación corresponden a la categoría D de gravedad<sup>13</sup>.

Los grupos farmacológicos en los que más se han detectado discrepancias tras el alta de la unidad de cuidados intensivos son: levotiroxina, antiulcerosos, antiagregantes y anticoagulantes, inhaladores o estatinas<sup>14</sup>.

Las características del paciente crítico hace necesario el uso de medicamentos que tras la estabilización del paciente no son necesarios. Un ejemplo de estos medicamentos son los antipsicóticos usados por riesgo de delirio. Se ha visto que el 84% de los pacientes continuaron con ellos tras la salida de la UCI y el 29% tras la salida del hospital, a pesar de que la mayoría tenían resuelto el delirio o un estado mental adecuado<sup>15</sup>.

También, el uso de broncodilatadores y antiulcerosos está frecuentemente asociado a pacientes con ventilación mecánica, sin embargo, un alto porcentaje de estos pacientes son dados de alta de la unidad con estos fármacos a pesar de no estar ya indicados<sup>16</sup>.

La Joint Commission recomienda que se lleve a cabo la conciliación y considera que es necesario investigar más para conseguir métodos óptimos de conciliación en la UCI. Además, apoya que se tomen todas las medidas necesarias para asegurar que se está administrando la medicación necesaria en los puntos que presentan un riesgo crítico tales como la admisión en UCI<sup>10</sup>.

## **2. PROCESO DE CONCILIACIÓN<sup>3</sup>**

### **2.1 PROCESO DE CONCILIACIÓN GENERAL**

La conciliación de la medicación consta básicamente de tres fases:

1. Obtención de la historia farmacoterapéutica lo más completa, precisa y actualizada posible, que contenga toda la información sobre la medicación que toma el paciente
2. Detección y resolución de discrepancias con la medicación activa del paciente.
3. Comunicación de los cambios de prescripción y de la medicación resultante al responsable sanitario del paciente y al propio paciente.

Con el objeto de sistematizar el procedimiento de conciliación, se debe especificar el circuito general del proceso, el responsable del mismo y realizar un formulario estandarizado de recogida de información.

#### **2.1. 1. PARTES DEL PROCESO**

1. Elaboración de la lista de medicación previa del paciente utilizando la historia clínica electrónica de Atención Primaria y comprobándolo posteriormente con el paciente o su acompañante mediante entrevista. El momento ideal para realizar la conciliación al ingreso es antes de la prescripción de cualquier medicación y si no es posible, en las 24 horas posteriores al ingreso en UCI.

Esta lista debe contener además, información complementaria sobre alergias/intolerancias, suspensión previa de medicamentos por efectos secundarios, así como medicamentos que no requieran prescripción electrónica, plantas medicinales o medicamentos que se tome de forma discontinua.

2. Revisión de la lista de medicación activa prescrita.
3. Comparación y detección de discrepancias aparentemente no justificadas que requieren aclaración.

Las discrepancias se clasifican en función de si necesitaban aclaración (no justificadas) o no necesitan aclaración (justificadas) y dentro de cada grupo se clasifican a su vez en función del tipo de discrepancia, si se trata de una no justificada o en función del motivo de justificación dentro de las justificadas (Tabla 2).

| <b>DISCREPANCIAS JUSTIFICADAS (NO PRECISAN ACLARACIÓN)</b>  |
|---|
| <b>Decisión médica de no prescribir un medicamento o cambiar su dosis, frecuencia o vía en función de la nueva situación clínica</b>  |
| <b>Decisión médica de cambio posológico o de vía de administración de un medicamento en función de la nueva situación clínica</b>   |
| <b>Inicio de nueva medicación justificada por la situación clínica</b>  |
| <b>Sustitución terapéutica según la Guía Farmacoterapéutica del hospital y los Programas de Intercambio Terapéutico</b>   |
| <b>DISCREPANCIAS NO JUSTIFICADAS (PRECISAN ACLARACIÓN)</b>  |
| <b>Omisión de medicamento.</b> El paciente tomaba un medicamento necesario y no se ha prescrito sin que exista justificación clínica explícita o implícita para omitirlo                                      |
| <b>Diferente dosis, vía o frecuencia de un medicamento.</b> Se modifica la dosis, la vía o la frecuencia con que el paciente lo tomaba sin que exista justificación clínica, explícita o implícita, para ello |
| <b>Prescripción incompleta.</b> La prescripción del tratamiento crónico se realiza de forma incompleta y requiere aclaración  |
| <b>Medicamento equivocado.</b> Se prescribe un nuevo medicamento sin justificación clínica, confundiéndolo con otro que el paciente tomaba y que no ha sido prescrito   |
| <b>Inicio de medicación (discrepancia de comisión).</b> Se inicia un tratamiento que el paciente no tomaba antes, y no hay justificación clínica, explícita o implícita, para el inicio                       |

Tabla 2. Clasificación de discrepancias

#### 4. Aclaración con el prescriptor.

Una vez detectadas las discrepancias que requieren aclaración, estas deben ser comentadas con el médico prescriptor verbalmente o por escrito.

- En caso de que el prescriptor modifique el tratamiento y corrija las discrepancias, consideraremos que se trata de un error de conciliación.
- En caso de que el prescriptor no modifique la prescripción, una vez informado de la discrepancia, consideraremos que se trata de una discrepancia justificada, no un error, y se sumará a las discrepancias justificadas que no requerían aclaración inicialmente.

En los casos que no sea posible llegar a aclarar la discrepancia con el prescriptor de forma inequívoca, en estos casos se considera que la medicación no ha sido conciliada porque no se han completado todas las etapas del proceso (detección, aclaración y resolución) clasificándola como discrepancia no resuelta.

Si la discrepancia ha sido aclarada, se considera que prevalece el criterio del prescriptor y se clasifica como una discrepancia justificada. Es posible que, en algún caso, los motivos con los que el prescriptor justifica una aparente discrepancia no resulten convincentes, al prevalecer el criterio del prescriptor se considerará discrepancia justificada y no un error de conciliación. El objetivo del proceso de conciliación de la medicación no es juzgar la práctica médica ni cuestionar las decisiones clínicas individuales, sino detectar y corregir los posibles errores de medicación que habrían pasado inadvertidos. La disparidad de criterios en el manejo de la medicación habitual durante el ingreso, detectada durante el proceso de conciliación, deberá ser abordada, revisada y consensuada separadamente del proceso de conciliación de cada paciente en particular<sup>13</sup>.

#### 5. Documentación de los cambios realizados.

### **3. APORTACIONES DEL FARMACÉUTICO**

Tradicionalmente en España, el farmacéutico de hospital ha desarrollado sus funciones de manera centralizada en el Servicio de Farmacia sin participar directamente en el cuidado del paciente crítico.

Debido a la gravedad e inestabilidad del paciente crítico, junto la complejidad del tratamiento, hace que la unidad de cuidados intensivos sea una de las áreas más se pueda beneficiar de la incorporación de un farmacéutico al equipo asistencial<sup>17</sup>.

Desde 2001, la Sociedad Americana de Medicina Intensiva reconoce al farmacéutico como parte integrada en la unidad de cuidados intensivos<sup>18</sup>.

Diversos estudios han demostrado que la presencia del farmacéutico en la unidad de cuidados intensivos reduce la incidencia de efectos adversos prevenibles y de errores de medicación, disminuye la duración de estos errores y con ello el gasto sanitario que ocasionan<sup>19,20</sup>.

En lo referente a infecciones, la participación del farmacéutico ha demostrado una mejora en la morbilidad y costes asociados al mal uso de antibióticos en la UCI<sup>21</sup>.

Un estudio que comparaba unidades con y sin farmacéutico demostró un aumento de sangrado en pacientes con evento tromboembólico y del número de transfusiones y por tanto de gasto sanitario en aquellas que no contaban con el farmacéutico<sup>22</sup>.

La participación en la elaboración de protocolos para el manejo síndromes característicos de estos pacientes como tratamiento del dolor o del delirio y la participación en el pase de visita hace que el farmacéutico participe activamente en la prescripción de estos pacientes.

Sin embargo, una encuesta realizada por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), en la que se quería describir la situación actual del farmacéutico hospitalario en las unidades de cuidados intensivos, concluyó que la implicación en actividades de seguridad del paciente por parte del farmacéutico había sido inferior al 50%. Dado el elevado riesgo de errores de medicación en este grupo de pacientes complejos y sus potenciales consecuencias sobre el mismo, hace que la participación del farmacéutico en el desarrollo de estrategias para garantizar la seguridad del paciente, como la conciliación de la medicación, deba ser un objetivo fundamental en nuestros centros<sup>17</sup>.

#### **4. DESCRIPCIÓN DE UN CASO CLÍNICO**

Varón de 79 años, sin alergias medicamentosas conocidas.

Vive con su esposa, es independiente para las actividades básicas de la vida diaria.

##### **Motivo del ingreso**

Ingresos de manera programada para realización de una endarterectomía derecha.

Pasa a la unidad de cuidados intensivos tras la intervención totalmente asintomático.

##### **Antecedentes personales**

- Hipertensión arterial
- Dislipemia
- Fibrilación auricular con implantación de marcapasos. Anticoagulado con acenocumarol.
- Insuficiencia mitral severa en febrero de 2019.
- Ingreso por infarto agudo de miocardio sin onda Q con implante de 3 stents en enero de 2017.
- Gastritis crónica.

### Tratamiento durante el ingreso

|  |
|--|
| Omeprazol 20 mg en desayuno  |
| Ácido acetilsalicílico 100 mg comida   |
| Suero glucosado al 5% 500 ml cada 12h alternando con suero fisiológico 500 ml cada 12h |
| Bisoprolol 2,5 mg cena   |
| Captopril 25 mg si tensión arterial mayor de 140/90                                    |
| Enalapril 10 mg en el desayuno   |
| Atorvastatina 20 mg en la cena   |
| Paracetamol 1 g cada 8 horas.  |

Tabla 3. Tratamiento de episodio agudo

Se realiza la conciliación de la medicación en el momento del ingreso en UCI clasificando las discrepancias en función del Documento de consenso en terminología y clasificación de los programas de conciliación de la medicación<sup>3</sup>. No se consideraron errores de conciliación los derivados de una falta de adecuación del tratamiento domiciliario a la nueva situación clínica del paciente, o la presencia de interacciones o contraindicaciones.

Se elabora el listado de medicación previa utilizando la historia clínica de Atención Primaria que incluye toda la medicación recogida en la tarjeta sanitaria del paciente. No fue posible realizar la conciliación antes de la prescripción de cualquier medicación. Se realizó la tarde siguiente al ingreso en UCI. Con todo ello, se elaboró un listado de medicación activa prescrita (Tabla 4):

| <b>Medicamentos de prescripción médica</b>         |                        |            |              |                            |
|--|------------------------|------------|--------------|----------------------------|
| <b>Principio activo</b>                            | <b>Marca comercial</b> | <b>Vía</b> | <b>Dosis</b> | <b>Frecuencia</b>          |
| Bisoprolol   | Bisoprolol®            | Oral       | 2,5 mg       | Cada 24 horas              |
| Acenocumarol                                       | Sintrom®               | Oral       | 4 mg         | Según pauta de hematología |
| AAS  | Adiro®                 | Oral       | 100 mg       | Cada 24 horas              |
| Ticagrelor   | Brilique®              | Oral       | 90 mg        | Cada 12 horas              |
| Rosuvastatina                                      | Crestor®               | Oral       | 20 mg        | Cada 24 horas              |
| Omeprazol  | Omeprazol®             | Oral       | 20 mg        | Cada 24 horas              |
| Enalapril  | Enalapril®             | Oral       | 10 mg        | Cada 24 horas              |
| Paracetamol  | Paracetamol®           | Oral       | 1 g          | Cada 8 horas si dolor.     |
| <b>Automedicación: Almagato (almax) si precisa</b> |                        |            |              |                            |
| <b>Plantas medicinales: NO</b>                     |                        |            |              |                            |

Tabla 4. Listado de medicación activa previa del paciente

Se compararon y se detectaron discrepancias aparentemente no justificadas que requieren aclaración clasificándose en función de la tabla 5:

|   |                            |
|---|----------------------------|
| <b>Discrepancias justificadas (no precisan aclaración)</b>  |                            |
| Omisión acenocumarol  | Sustitución por bemiparina |
| <b>Discrepancias no justificadas (precisan aclaración)</b>  |                            |
| Sustitución de rosuvastatina 20 mg por atorvastatina 20 mg. |                            |
| Omisión de ticagrelor                                       |                            |
| Cambio de pauta de paracetamol de si precisa a cada 8 horas |                            |

Tabla 5. Clasificación de discrepancias encontradas

Se comunicó al prescriptor verbalmente las discrepancias no justificadas encontradas. El resultado se describe en la tabla 6:

| <b>Principio activo</b> | <b>Intervención</b>    | <b>Aceptada</b>                         | <b>Gravedad de error según NCCMERP</b> |
|-------------------------|------------------------|---|--|
| Ticagrelor              | Omisión de medicamento | No (balance riesgo beneficio favorable) | -                                      |
| Atorvastatina           | Modificar dosis        | Si                                      | C                                      |
| Paracetamol             | Modificar pauta        | Si                                      | C                                      |

Tabla 6. Resumen de discrepancias encontradas.

Las discrepancias encontradas se registraron en el programa de prescripción electrónica. La lista de «medicación conciliada» se comunicó verbalmente al médico prescriptor y por escrito en la historia clínica del paciente.

#### **4.1 DISCUSIÓN DEL CASO: NECESIDAD DE LA CONCILIACIÓN EN UCI.**

Una de las funciones principales del farmacéutico integrado en UCI para garantizar la seguridad del paciente es la conciliación.

Las transiciones asistenciales a las que se ve sometido un paciente en UCI (ingreso en urgencias- ingreso en UCI- ingreso en hospitalización) constituyen una fuente potencial de errores. Esto sumado a las características del paciente crítico lo hace especialmente vulnerable a los

errores de medicación. A pesar del seguimiento exhaustivo de los pacientes en UCI la incidencia de errores de conciliación es semejante a los de otras unidades de no críticos<sup>13</sup>.

En el caso de este paciente, la conciliación no pudo realizarse antes de la prescripción de la medicación -momento ideal para realizarlo- por lo que se llevo a cabo dentro de las 24 horas posteriores al ingreso en UCI.

La entrevista con el paciente y su familiar permiten la confirmación de la lista de medicación recogida a través de la historia de atención primaria y el registro medicamentos no prescritos a través de la receta electrónica como el almagato.

En el caso presentado se contactó telefónicamente con el médico prescriptor y se confirmaron 3 errores de medicación de categoría C, errores que alcanzaron al paciente, pero no es probable que causaran daño.

El registro y clasificación de las discrepancias encontradas se realizó a través del módulo de prescripción electrónica que permite el registro y el análisis de los datos.

La documentación de los cambios realizados y la lista de «medicación conciliada» constituye el último paso del proceso de conciliación. El registro de esta información en la historia clínica electrónica permite el acceso a todos los profesionales sanitarios implicados en la asistencia del paciente.

Existen estudios que confirman la disminución del tiempo de hospitalización y mortalidad en pacientes sometidos a intervenciones farmacoterapéuticas<sup>23</sup>.

La necesidad de la integración de un farmacéutico en UCI está avalada con alto grado de evidencia ya que se ha demostrado reducción de errores de prescripción, de efectos adversos y costes, sin empeoramiento del paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup> Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations, USA. Using medication reconciliation to prevent errors. Sentinel Event Alert. 23 de enero de 2006;(35):1-4.

<sup>2</sup> Guia\_conciliacion\_medica\_SCFC.pdf [Internet]. [citado 21 de diciembre de 2019]. Disponible en: [https://www.sefap.org/media/upload/arxius/formacion/aula\\_fap\\_2010/bibliografia/Guia\\_conciliacion\\_medica\\_SCFC.pdf](https://www.sefap.org/media/upload/arxius/formacion/aula_fap_2010/bibliografia/Guia_conciliacion_medica_SCFC.pdf)

<sup>3</sup> Ediciones Mayo. Documento de consenso en terminología y clasificación

de los programas de conciliación de la medicación. Barcelona; Madrid: Mayo; 2009.

<sup>4</sup> NICE Medicines and Prescribing Centre (UK). Medicines Optimisation: The Safe and Effective Use of Medicines to Enable the Best Possible Outcomes [Internet]. Manchester: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015 [citado 21 de diciembre de 2019]. (National Institute for Health and Care Excellence: Guidance). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305021/>

<sup>5</sup> Lehnbohm EC, Stewart MJ, Manias E, Westbrook JI. Impact of medication reconciliation and review on clinical outcomes. *Ann Pharmacother.* octubre de 2014;48(10):1298-312.

<sup>6</sup> Gallagher PF, O'Connor MN, O'Mahony D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria. *Clin Pharmacol Ther.* junio de 2011;89(6):845-54.

<sup>7</sup> Nickerson A, MacKinnon NJ, Roberts N, Saulnier L. Drug-therapy problems, inconsistencies and omissions identified during a medication reconciliation and seamless care service. *Healthc Q.* 2005;8 Spec No:65-72.

<sup>8</sup> Cornish PL, Knowles SR, Marchesano R, Tam V, Shadowitz S, Juurlink DN, et al. Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission. *Arch Intern Med.* 28 de febrero de 2005;165(4):424-9.

<sup>9</sup> NCC MERP Index for Categorizing Medication Errors (28-10-2006). Disponible en: <http://www.nccmerp.org/pdf/indexColor2001-06-12.pdf>

<sup>10</sup> Kane-Gill SL, Dasta JF, Buckley MS, Devabhakthuni S, Liu M, Cohen H, et al. Clinical Practice Guideline: Safe Medication Use in the ICU. *Crit Care Med.* septiembre de 2017;45(9):e877-915.

<sup>11</sup> Equipo multidisciplinar de atención al paciente crítico: ¿qué aporta la integración del farmacéutico? | Domingo-Chiva | *Ars Pharmaceutica* (Internet) [Internet]. [citado 21 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/article/view/7584>

<sup>12</sup> Becerril Moreno F, Bustamante Munguira E, García Verdejo JA, Bartual Lobato E, Ros Martínez M, Merino de Cós P. [Risk management at an Intensive Care Department: conciliation of medication]. *Farm Hosp.* diciembre de 2013;37(6):514-20.

<sup>13</sup> Conciliación de la medicación en el paciente crítico | *Medicina Intensiva* [Internet]. [citado 9 de diciembre de 2019]. Disponible en: <http://medintensiva.org/es-conciliacion-medicacion-el-paciente-critico-articulo-resumen-S0210569113001289>

<sup>14</sup> Bell CM, Brener SS, Gunraj N, Huo C, Bierman AS, Scales DC, et al. Association of ICU or hospital admission with unintentional discontinuation

of medications for chronic diseases. JAMA. 24 de agosto de 2011;306(8):840-7.

<sup>15</sup> Kram BL, Kram SJ, Brooks KR. Implications of atypical antipsychotic prescribing in the intensive care unit. J Crit Care. agosto de 2015;30(4):814-8.

<sup>16</sup> Pavlov A, Muravyev R, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Inappropriate discharge on bronchodilators and acid-blocking medications after ICU admission: importance of medication reconciliation. Respir Care. octubre de 2014;59(10):1524-9.

<sup>17</sup> Valera-Rubio M. Situación actual del farmacéutico de hospital en las unidades de cuidados intensivos a nivel nacional. FARMACIA HOSPITALARIA. 1 de noviembre de 2019;(06):182-6.

<sup>18</sup> Brilli RJ, Spevetz A, Branson RD, Campbell GM, Cohen H, Dasta JF, et al. Critical care delivery in the intensive care unit: defining clinical roles and the best practice model. Crit Care Med. octubre de 2001;29(10):2007-19.

<sup>19</sup> Scarsi KK, Fotis MA, Noskin GA. Pharmacist participation in medical rounds reduces medication errors. Am J Health Syst Pharm. 1 de noviembre de 2002;59(21):2089-92.

<sup>20</sup> Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. JAMA. 21 de julio de 1999;282(3):267-70.

<sup>21</sup> MacLaren R, Bond CA, Martin SJ, Fike D. Clinical and economic outcomes of involving pharmacists in the direct care of critically ill patients with infections. Crit Care Med. diciembre de 2008;36(12):3184-9.

<sup>22</sup> MacLaren R, Bond CA. Effects of pharmacist participation in intensive care units on clinical and economic outcomes of critically ill patients with thromboembolic or infarction-related events. Pharmacotherapy. julio de 2009;29(7):761-8.

<sup>23</sup> Chant C, Dewhurst NF, Friedrich JO. Do we need a pharmacist in the ICU? Intensive Care Medicine. julio de 2015;41(7):1314-20.

