



Figura 1 Saturación de las distintas fracciones de hemoglobina en función de la evolución de la paciente, a partir del primer día de exposición a primaquina. FMetHb: fracción de metahemoglobina; FO₂Hb: fracción de hemoglobina oxidada por oxígeno; StHb: saturación total de hemoglobina.

ingesta regular de un fármaco) pueden haberse adaptado progresivamente a tasas altas de MHB sin presentar sintomatología severa. Sin embargo, pacientes con enfermedades cardiorrespiratorias o hematológicas subyacentes, tolerarán peor la MHB⁵.

Con posterioridad se realizó el algoritmo de Karch-Lasagna modificado⁶ y el de Naranjo⁷ obteniendo por ambos métodos la categoría de relación causa-efecto probable. La metahemoglobinemia por primaquina es una reacción adversa descrita ya en la bibliografía. Su lenta instauración es de esperar por el mecanismo de la reacción y las dosis de primaquina administradas. La paciente comenzó a mejorar tras la retirada de primaquina y con la administración de vitamina C. Además no existe causa alternativa que pueda explicar la transformación de hemoglobina en MHB.

En conclusión, nos encontramos ante un problema relacionado con la medicación que pertenece a la categoría de seguridad. En el caso que nos ocupa la cianosis de piel y mucosas fue tan llamativa que permitió detectar el problema en las primeras horas e intervenir rápidamente en consecuencia.

La metahemoglobinemia es una reacción adversa inherente a primaquina y no comporta ningún fallo del sistema asociado sobre el que se pueda actuar. Sin embargo, la gravedad de las posibles consecuencias que pueden desen-

cadernarse justifican una estrecha vigilancia del paciente mientras sea administrado dicho tratamiento.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Isabel Font Noguera y a María Galiana Sastre su colaboración en el análisis del caso.

Bibliografía

1. Primaquine DRUGDEX® System. Drug Information [base de datos en internet] Thomson. Drug Information [base de datos en internet] Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado [consultado 16/4/2010]. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian>.
2. Primaquine data sheet [consultado 16/4/2010]. Guía de medicamentos en situaciones especiales. Disponible en: <http://sinaem4.agemed.es/mse/medicamentoList.do?metodo=buscarGuiaMedicamento>.
3. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, Lopez-Suñé E, editores. Guía de terapéutica antimicrobiana. Barcelona: Editorial Antares; 2010.
4. Carmona-Fonseca J, Álvarez G, Maestre A. Methemoglobinemia and adverse events in plasmodium vivax malaria patients associated with high doses of primaquine treatment. *Am J Trop Hyg.* 2009;80:188–93.
5. Nogué S. *Intoxicaciones agudas: protocolos de tratamiento*. Barcelona: Morales i Torés; 2003.
6. Centros Autónomos de Farmacovigilancia. Manual de Codificación. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1994.
7. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239–45.

C. Jordán de Luna^{a,*}, M. Palomo Navarro^b,
M. Pérez Cebrián^a y J.L. Poveda Andrés^a

^a Servicio de Farmacia, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

^b Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jordan.mco@gva.es
(C. Jordán de Luna).

doi:10.1016/j.farma.2010.08.004

Complejo nitrato de plata-albúmina para tratamiento endoscópico de fístula broncopleural

Silver nitrate-albumin complex for endoscopic treatment of bronchopleural fistula

Sr. Director:

La fístula broncopleural (FBP) consiste en una comunicación anormal y permanente entre la vía aérea (bronquio principal, lobar o segmentario) y el espacio pleural con fuga del

aire inspirado durante más de 24 h¹. Aunque es poco frecuente, representa un problema importante, ya que está asociada con elevada morbilidad y puede condicionar la vida del paciente después de una resección pulmonar². Los procedimientos quirúrgicos pulmonares constituyen la principal causa, siendo la incidencia entre el 4,5 y 20% tras neumonectomía, y del 0,5% tras lobectomía en cáncer de pulmón².

Entre los factores de riesgo prequirúrgicos para desarrollar una FBP se encuentran: fiebre, uso de esteroides, *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) en esputo, elevada sedimentación eritrocitaria y anemia².

Entre los factores de riesgo post-operatorios se encuentran: fiebre, uso de esteroides, leucocitosis, traqueotomía

y broncoscopia para broncoaspirado, empiema, diabetes, inmunosupresión, desnutrición, resección posterior a radioterapia y ventilación mecánica². La FBP de aparición temprana se observa principalmente en ancianos, mientras que la FBP tardía se asocia con la radioterapia posquirúrgica³. La mortalidad asociada a la FBP temprana (11,6%) es significativamente mayor que la tardía, que es nula³.

El cierre definitivo de la fístula suele requerir la intervención quirúrgica o broncoscópica. El tratamiento quirúrgico de la FBP comprende distintas técnicas, entre ellas el cierre simple por toracotomía, el cierre primario transesternal, el cierre reforzado con parche en pericardio, músculo intercostal, músculo de pared torácica, diafragma y epiplón^{2,4}.

Entre las técnicas endoscópicas para cerrar FBP se encuentran los selladores de fibrina, oclusión con *gelfoam*, catéteres o *coils*, inyección de etanol o polidocanol en submucosa, prótesis de silicona o metal, láser y aplicación de nitrato de plata^{2,4}.

El nitrato de plata actúa produciendo coagulación del tejido, destrucción del epitelio, edema y desnaturalización de proteínas, formación de tejido de granulación y fibrosis secundaria⁴. La utilización de nitrato de plata al 1% es segura y no se ha asociado con toxicidad sistémica ni daño tisular local⁵.

Está descrita la asociación de nitrato de plata con una macromolécula como la albúmina, formándose un complejo de partículas de plata suspendidas en la solución de albúmina. Ello presenta las siguientes ventajas: por una parte aumenta el volumen de la inyección submucosa, debido a la formación de un sustrato macromolecular, que produce una inmediata reducción del tamaño de la fístula. Además, asegura la permanencia del nitrato de plata en el tejido durante más tiempo, obteniéndose un efecto local mayor⁵.

Descripción del caso

Paciente varón de 84 años que ingresa en cirugía torácica por empiema pleural, procedente de urgencias. Presenta antecedentes de cardiopatía y cáncer de pulmón. Se realiza lobectomía inferior derecha con vaciamiento mediastinal sistemático con cierre manual bronquial por afectación del primer recorte bronquial, retirándose los drenajes a las 72 h sin fuga aérea y drenaje escaso. Nueve días después, el paciente acude a urgencias porque tras un intenso esfuerzo a glotis cerrada, presenta de forma súbita burbujeo subcutáneo cervicotorácico. Tras ingresar en cirugía torácica, se realiza radiografía de tórax que muestra enfisema subcutáneo a dicho nivel, sin poder apreciar neumotórax. Se repite la radiografía 24 h después, dada la persistencia de la sintomatología, identificándose una lámina de neumotórax derecho con enfisema subcutáneo, por lo que se coloca un drenaje, manteniendo la fuga a predominio espiratorio durante 48 h. Los cultivos del broncoaspirado fueron positivos para *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*. Se realizaron lavados con 20 ml de suero fisiológico cada 8 h y se administraron imipenem 1 g cada 8 h y vancomicina 1 g cada 12 h por vía intravenosa.

La fibrobroncoscopia revela un trayecto de entrada fistuloso de 3 mm en el muñón a nivel del bronquio intermedio derecho. Las condiciones del paciente desaconsejaban el

empleo de técnicas quirúrgicas, de manera que se optó por la administración del complejo nitrato de plata-albúmina. Para ello, el servicio de farmacia preparó una solución de nitrato de plata al 1%, filtrándola con filtros de 0,22 µm en condiciones asépticas. Se dispensó una jeringa precargada con 1,5 ml de dicha solución y otra jeringa precargada de albúmina humana al 20% conteniendo 3 ml.

Para formar el complejo SHA (*silver-human albumin*) se mezclan a temperatura ambiente 1,5 ml de nitrato de plata al 1% y 3 ml de albúmina humana al 20% contenidos en ambas jeringas, utilizando un conector jeringa-jeringa y agitando vigorosamente la mezcla. El complejo SHA es inestable, por lo que la preparación se realizó justo antes de la administración. Se administró mediante una aguja endoscópica a través del canal operativo del broncoscopio flexible, realizándose varias inyecciones subcutáneas (3 ml en total) del complejo SHA sobre los márgenes de la fístula mediante visión directa⁵.

Se realizó una instilación submucosa con 3 ml del complejo SHA, observando el cese de la fuga aérea. El enfisema subcutáneo mejoró, y el neumotórax al control radiológico había desaparecido. A las 48 h, la zona fistulosa presentaba menor tamaño que en estudios previos, por lo que se decidió realizar nuevamente punciones submucosas perifistulares con 1 ml del complejo SHA. Cuatro días después, la broncoscopia mostraba el cierre de la fístula. En el control endoscópico realizado al mes de la aplicación del complejo SHA se observó ligera recaída, por lo que se aplicó un sellador de fibrina, permitiendo el cierre parcial de la fístula. El paciente fue dado de alta a las 24 h, sin requerir ingresos posteriores.

Discusión

El abordaje terapéutico de las FBP mediante fibrobroncoscopia representa una opción interesante en pacientes con fístulas pequeñas (< 5 mm) o en estado grave que no pueden ser sometidos a cirugía².

La utilización del complejo SHA (nitrato de plata al 1% y albúmina al 20%) es un método sencillo, económico y eficaz que puede utilizarse en el sellado de las FBP de tamaño reducido, evitando nuevos procedimientos quirúrgicos⁵.

Bibliografía

1. Shekar K, Foot C, Fraser J, Ziegenfuss M, Hopkins P, Windsor M. Bronchopleural fistula: an update for intensivists. *J Crit Care*. 2010;25:47–55.
2. Lois M, Noppen M. Bronchopleural fistulas: an overview of the problem with special focus on endoscopic management. *Chest*. 2005;128:3955–65.
3. Jichen QY, Chen G, Jiang G, Ding J, Gao W, Chen C. Risk factor comparison and clinical analysis of early and late bronchopleural fistula after non-small cell lung cancer surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:1589–93.
4. Lugo-Álvarez G, Céspedes-Meneses E, Ruiz-Flores J, Téllez-Becerra J. Fístula bronchopleural: tratamiento endoscópico con nitrato de plata. Experiencia de 5 años en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. *Rev Sanid Milit Mex*. 2009;63:178–81.
5. Andreetti C, D'Andrilli A, Ibrahim M, Poggi C, Maurizi G, Vecchione A, et al. Submucosal injection of the silver-human

albumin complex for the treatment of bronchopleural fistula. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37:40–3.

J. Moll Sendra^{a,*}, T. Torrecilla Junyent^a,
A. Caballero Peiró^a y G. Galán Gil^b

^a *Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España*

^b *Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España*

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: juanmoll@alumni.uv.es (J. Moll Sendra).

doi:10.1016/j.farma.2010.09.005

Insuficiencia renal aguda asociada a aciclovir en un paciente oncológico pediátrico

Acyclovir-induced acute renal failure in a paediatric oncology patient

Sr. Director:

Aciclovir es un antivirico activo frente a herpesvirus¹. Es frecuente el uso de dosis altas intravenosas (hasta 20 mg/kg/8 h)² en pacientes inmunodeprimidos o con encefalitis herpética.

Entre los efectos adversos del aciclovir destaca la insuficiencia renal aguda (IRA) reversible, caracterizada por una rápida elevación de la creatinina sérica (Cr_s) y no tanto de la urea sérica (Ur_s) y su disminución gradual en sangre después de la suspensión del antivirico, alcanzando valores normales en pocos días^{3,4}. Su presentación se asocia a la utilización de dosis altas por vía intravenosa rápida^{3,4}.

Los pacientes oncohematológicos que reciben tratamiento quimioterápico son más susceptibles a la nefrotoxicidad iatrogénica debido a la administración reiterada de fármacos nefrotóxicos^{4,5}: antibióticos, antineoplásicos y contrastes radiológicos.

Se comenta el caso de un paciente tratado con altas dosis de aciclovir intravenoso, que presentó una IRA asociada al tratamiento antiviral.

Descripción del caso

Paciente de 15 años (66 kg, 166 cm), diagnosticado de osteosarcoma condroblástico pélvico, en tratamiento quimioterápico según el protocolo de la Sociedad Española de Oncología Pediátrica (SEOP-SO-2001) desde hacía 8 meses. Ingresó por pancitopenia posquimioterapia con valores de Ur_s (5,7 mmol/l) y Cr_s (56 μ mol/l) normales y no presentaba antecedentes de enfermedad renal ni valores alterados de Cr_s desde el diagnóstico de su enfermedad.

En los últimos 8 meses había recibido varios ciclos de quimioterapia con doxorubicina, ifosfamida, cisplatino y metotrexato a dosis altas (12 g/m²), además de tratamiento con vancomicina en distintos episodios de fiebre neutropénica. A pesar de haber sido sometido a tantos tratamientos nefrotóxicos, nunca había presentado valores de Cr_s fuera de los límites de la normalidad.

A las 24 h del ingreso presentó un síndrome febril, y se inició tratamiento antibiótico empírico con vancomicina 500 mg/6 h y ceftazidima 2 g/8 h. Se realizó determinación

de los valores plasmáticos de vancomicina (concentración predosis observada: 11,2 mg/l) y estudio farmacocinético optimizando la pauta a 750 mg/8 h. A los 3 días del ingreso se detectaron lesiones en la mucosa oral compatibles con mucositis herpética y se inició tratamiento intravenoso con aciclovir 1 g/8 h (15 mg/kg/8 h), en perfusión de una hora.

A los 5 días del inicio del tratamiento con aciclovir, presentó una elevación importante del valor de Cr_s (313 μ mol/l) y un aumento discreto del valor de Ur_s (7,9 mmol/l), manteniendo diuresis correctas. Se realizó un nivel predosis de vancomicina que fue de 72 mg/l. Se diagnosticó una IRA secundaria al tratamiento con dosis altas de aciclovir por vía intravenosa. La vancomicina pudo haber contribuido a la instauración de la IRA. Sin embargo, se descartó que ésta fuera el factor desencadenante puesto que el paciente presentó valores normales de Ur_s y Cr_s durante el tratamiento con vancomicina, previo a aciclovir, y niveles adecuados del antibiótico en sangre.

Se decidió suspender la vancomicina y el aciclovir. Se ajustó la dosis de ceftazidima según la función renal del paciente a 2 g/24 h y se mantuvo una hidratación adecuada como tratamiento de la IRA. Después de suspender ambos fármacos, los valores de Ur_s y Cr_s fueron disminuyendo (fig. 1) hasta normalizarse (77 μ mol/l). Los cultivos microbiológicos resultaron negativos, las lesiones de la mucosa y la pancitopenia se resolvieron, y el paciente fue dado de alta.

Tres días después ingresó para recibir el siguiente ciclo de quimioterapia consistente en metotrexato en dosis altas, presentando valores normales de Ur_s (4,1 mmol/l) y Cr_s (51 μ mol/l). Durante el ingreso se controlaron estrechamente los niveles de metotrexato y la función renal, que resultó ser siempre correcta.

Discusión

Aciclovir es un antiviral ampliamente utilizado en pacientes inmunodeprimidos en el tratamiento y profilaxis de herpes simple y herpes zóster, por lo que sería conveniente aplicar medidas para disminuir/prevenir la nefrotoxicidad. Debido al uso de dosis altas, la vía intravenosa^{3,4} y la gran cantidad de fármacos nefrotóxicos utilizados simultáneamente en estos pacientes es más probable la aparición de IRA no oligúrica reversible producida por aciclovir¹.

El mecanismo por el que aciclovir produce nefrotoxicidad parece ser la precipitación de cristales de aciclovir en los túbulos colectores produciendo obstrucción tubular^{1–4,6} de la que resulta una forma intraparenquimatosa de la nefropatía obstructiva. Esto puede ocurrir al superarse la solubilidad máxima del fármaco libre⁶. La hidratación del