

A. Gomez-Lobon\*, L. Periañez Parraga, N. Galan Ramos e I. Martinez Lopez

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [anagomez\\_es@yahoo.es](mailto:anagomez_es@yahoo.es) (A. Gomez-Lobon).

doi:10.1016/j.farma.2011.04.004

## Inmunoglobulinas intravenosas inespecíficas en infecciones graves causadas por *Staphylococcus* y *Streptococcus* del grupo A

### Non-specific intravenous immunoglobulins in severe infections caused by *Staphylococcus* and group A *Streptococcus*

Sr. Director:

El choque séptico aparece cuando a la septicemia se le asocia disfunción orgánica más hipotensión resistente a medidas de soporte hemodinámico. En presencia de *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus* del grupo A (SGA), sus toxinas pirógenas, actuando como superantígenos, activan los linfocitos T y producen la liberación masiva de citocinas, responsables de un cuadro poco frecuente denominado síndrome de choque tóxico (TSS, por sus siglas en inglés).

En el síndrome de choque tóxico (STSS, por sus siglas en inglés) el aislamiento de *Streptococcus pyogenes* es indispensable para su diagnóstico y comúnmente se asocia a infección de tejidos blandos (fascitis necrosante, celulitis). También *Streptococcus* del grupo B (SGB) pueden producir fascitis necrosante y TSS en pacientes frágiles.

Son enfermedades con tasas de mortalidad altas (30-70%), que requieren un manejo precoz de los síntomas y un inicio rápido del tratamiento, con medidas de soporte y antibióticoterapia. Las inmunoglobulinas policlonales intravenosas (IGIV) en tratamiento coadyuvante pueden resultar útiles ya que modulan la respuesta inmunitaria del organismo<sup>1</sup>. Tienen capacidad de neutralizar toxinas y opsonizar microorganismos, disminuyen las citocinas proinflamatorias e incrementan las moléculas antiinflamatorias.

Se lleva a cabo un estudio retrospectivo con el objetivo de describir el uso de IGIV como tratamiento coadyuvante en pacientes diagnosticados de sepsis, choque séptico o síndrome de choque tóxico en un hospital de tercer nivel.

Durante un periodo de 8 años y medio, 17 pacientes recibieron tratamiento con IGIV, 8 diagnosticados de choque séptico y 9 de TSS. La media de edad de los pacientes fue de 52,88 años (32-72), predominando las mujeres (n=12) frente a los hombres (n=5).

La mayoría de los cuadros fueron provocados por *S. pyogenes* (n=14), pero también hubo infecciones por *S. agalactiae* (SGB), *S. epidermidis* y *S. aureus*, con un caso cada uno.

La infección de partes blandas (celulitis, fascitis) fue el origen más frecuente del cuadro, seguida de la infección de origen ginecológico y la neumonía (tabla 1).

Los síntomas iniciales fueron fiebre, taquicardia y hipotensión, que aparecieron en el 82,4, 76,5 y 64,7% de los pacientes, respectivamente. La inestabilidad hemodinámica inicial apareció en un 47,1% de los casos. En casi una quinta parte de los tratados el cuadro séptico se manifestó en forma de artralgias y solo en 3 de los pacientes apareció exantema cutáneo.

El fallo orgánico más prevalente fue el renal (70,6%) y la insuficiencia respiratoria apareció en más de la mitad de los pacientes (52,9%). Con menor frecuencia se objetivó trombocitopenia (41,2%) y coagulación intravascular diseminada (11,8%).

En 11 pacientes la cirugía precoz formó parte del tratamiento, realizándose 6 desbridamientos, 3 histerectomías, una esofagotomía y una fasciotomía.

El tratamiento con IGIV se inició de forma precoz tras el ingreso (2,29 días [media], un día [mediana]), con unas dosis de 60 g/día durante 2 días (mediana). En 5 de los casos, el tratamiento con IGIV fue más largo, de entre 3 y 5 días (tabla 1).

Los pacientes estudiados estuvieron ingresados en el hospital una media de 45 días (2-179).

La mortalidad por sepsis o cualquier otra causa antes de los 6 meses fue del 41,2%. Dentro de este grupo de pacientes se encuentran los afectados por patógenos diferentes a SGA, los de mayor edad (> 68 años), y con pluripatología. En cuanto al agente causal y origen de la infección, 4 fueron causadas por *S. pyogenes* (3 celulitis y una neumonía), una infección de herida quirúrgica por *S. aureus*, una celulitis por *S. epidermidis* y una infección de origen ginecológico por *S. agalactiae*.

La mortalidad a los 28 días fue del 23,5% (4 pacientes), dentro de este grupo encontramos 3 de las pautas de tratamiento con IGIV más largas de lo habitual (> 2 días de tratamiento).

Según las guías internacionales, el tratamiento de elección en el choque séptico es el manejo precoz de la sintomatología del cuadro y el soporte intensivo de los órganos afectados, así como el inicio de antibióticoterapia de amplio espectro en las primeras horas<sup>2</sup>. El tratamiento recomendado en STSS es una combinación de penicilina G y clindamicina, esta última por su acción inhibidora de la síntesis de toxinas. La cirugía fue accionada también en 4 de los casos.

En las infecciones por *S. pyogenes* estudiadas el tratamiento antibiótico utilizado fue una combinación de penicilina G IV (2-4 mU cada 4 h) más clindamicina IV (600 mg cada 6 h o 900 mg cada 8 h), menos en 3 casos en los que la penicilina fue sustituida por ceftriaxona, y un paciente fue excepcionalmente tratado con piperacilina/tazobactam.

Se han publicado opiniones de expertos<sup>3</sup>, modelos experimentales<sup>4</sup> y estudios observacionales<sup>5</sup>, que recomiendan el uso de IGIV como tratamiento coadyuvante en

**Tabla 1** Datos demográficos, enfermedad de base, diagnóstico, infección, tratamiento y evolución clínica de los pacientes estudiados

Sexo	Edad (años)	Enfermedad de base	Diagnóstico	Foco infección	Agente etiológico	Tratamiento antimicrobiano	Tratamiento IGIV <sup>a</sup> Dosis (g/día) / días	IQ (sí/no, tipo)	Evolución clínica
M	60	DM	TSS	Neumonía	<i>S. pyogenes</i>	Penicilina + clindamicina	25/4	No	A
M	45		TSS	Desconocido	<i>S. pyogenes</i>	Penicilina + clindamicina	60/2	No	A
M	72	HTA, DL, DM, obesidad, CI, PA, vasculopatía VIH, VHC	TSS	Celulitis	<i>S. pyogenes</i>	Penicilina + clindamicina	9/5	No	E
H	32		TSS	Celulitis	<i>S. pyogenes</i>	Penicilina + clindamicina	70/2	Sí, desbridamiento	A
M	35	Estenosis valvular	Choque séptico	Herida quirúrgica	<i>S. Aureus</i>	Cloxacilina	50/2	Sí, desbridamiento	E
M	53		TSS	Ginecológico	<i>S. pyogenes</i>	Ceftriaxon + clindamicina	65/2	No	A
M	69	HTA, IRC, PA, pénfigo	TSS	Celulitis	<i>S. pyogenes</i>	Penicilina + clindamicina	60/2	Sí, fasciotomía	E
M	34		Choque séptico	Ginecológico	<i>S. pyogenes</i>	Penicilina + clindamicina	60/2	Sí, histerectomía + fasciotomía	A
M	66	HTA, DL	TSS	Artritis séptica	<i>S. pyogenes</i>	Ceftriaxona + clindamicina	65/2	No	A
M	70	DM, cirrosis, plaquetopenia	TSS	Celulitis	<i>S. pyogenes</i>	Piperacilina/tazobactam	40/4	Sí, desbridamiento	E
M	34	Mioma uterino	TSS	Ginecológico	<i>S. pyogenes</i>	Ceftriaxona + clindamicina	70/2	Sí, histerec-tomía	A

H	45	HTA, DL, DM, Pancreatitis	Choque séptico	Mediastinitis	<i>S. pyogenes</i>	Penicilina + clindamicina	55/3	Sí, esofagotomía	A
H	62	HTA, hepatitis autoinmune	Choque séptico	Fascitis necrosante	<i>S. pyogenes</i>	Penicilina + clindamicina	50/2	Sí, desbridamiento	A
H	50	HTA, obesidad, Insuficiencia respiratoria	Choque séptico	Celulitis	<i>S. Epidermidis</i>	-	30/5	Sí, desbridamiento	E
M	53	Artritis reumatoide, HTA, DLP	Choque séptico	Fascitis necrosante	<i>S. pyogenes</i>	Penicilina + clindamicina	60/2	Sí, desbridamiento	A
M	51	VIH, VHC, VHB, enfisema	Choque séptico	Ginecológico	<i>S. Agalactiae</i>	Penicilina + clindamicina	55/2	Sí, histerec-tomía	E
H	68	HTA, DL, DM	Choque séptico	Neumonía	<i>S. pyogenes</i>	-	60/2	No	E

A: alta; CI: cardiopatía isquémica; DL: dislipidemia; E: exitus; DM: diabetes mellitus; IQ: intervención quirúrgica; H: hombres; HTA: hipertensión arterial; IRC: insuficiencia renal crónica; M: mujeres; PA: prótesis aórtica; TSS: síndrome del choque tóxico; VHB: virus hepatitis B; VHC: virus hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humano.

<sup>a</sup> Tratamientos prescritos, -tratamiento no registrados.

el STSS. En el primer multicéntrico controlado con placebo en el que se evaluó este tratamiento, la mortalidad a los 28 días para el grupo tratado con placebo fue 3,6 veces superior respecto al grupo activo<sup>6</sup>, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

La eficacia del tratamiento coadyuvante con IGIV difiere según el diagnóstico, mientras que en el STSS los beneficios han podido quedar demostrados, en choques por otros agentes etiológicos los resultados de los ensayos dejan dudas sobre su eficacia.

Como tratamiento coadyuvante en la sepsis y el choque séptico, los resultados de los estudios no concluyen de igual manera entre ellos. En el 2007 se publicaron 2 metanálisis para evaluar la reducción de la mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico. En uno de ellos, la reducción de la mortalidad asociada al uso de IGIV perdió significación estadística al incluir en el análisis los estudios de mayor muestra y mejor diseño<sup>7</sup>. El otro concluyó que existía mayor riesgo en el grupo no tratado<sup>8</sup>.

Todos los pacientes estudiados recibieron un preparado de IGIV policlonales no enriquecidas, con más del 96% de IgG (Flebogamma®). La dosis recomendada de IGIV es la de 2 g/kg totales administrados de 1 a 5 días, la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento durante 2 días, y 3 de los 5 pacientes con pautas de IGIV de duración superior a 2 días no evolucionaron favorablemente.

## Bibliografía

1. Taccone FS, Stordeur P, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Gamma-globulin levels in patients with community-acquired septic shock. *Shock*. 2009;32:379-85.
2. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36:296-327.
3. Laupland KB, Boucher P, Rotstein C, Cook DJ, Doig CJ. Intravenous immunoglobulin for severe infections: a survey of Canadian specialists. *J Crit Care*. 2004;19:75-81.
4. Sriskandan S, Ferguson M, Elliot V, Faulkner L, Cohen J. Human intravenous immunoglobulin for experimental streptococcal toxic shock: bacterial clearance and modulation of inflammation. *J Antimicrob Chemoter*. 2006;58:117-24.
5. Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, Kotb M, Schwartz B, O'Rourke K, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome - a comparative observational study. The Canadian Streptococcal Study Group. *Clin Infect Dis*. 1999;28:800-7.
6. Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, Aufwerber E, Haidl S, Follin P, et al. Intravenous Immunoglobulin G Therapy in Streptococcal Toxic Shock Syndrome: A European randomized double-blind, placebo-controlled trial. *CID*. 2003;37:333-40.
7. Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2007;35:2686-92.
8. Kreymann KG, De Heer G, Nierhaus A, Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med*. 2007;35:2677-85.

L. Garrido-Sánchez\*, L. Pastó-Cardona y R. Jodar-Masanes

*Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Bellvitge, Institut d'investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Leticia.Garrido@sanitatintegral.org](mailto:Leticia.Garrido@sanitatintegral.org) (L. Garrido-Sánchez).

doi:10.1016/j.farma.2011.05.007

## Hipernatremia grave tras el uso de cloruro sódico hipertónico en una cirugía de hidatidosis hepática

### Severe hypernatraemia after hypertonic sodium chloride use in hepatic hydatidosis surgery

Sr. Director:

La hipernatremia secundaria al uso de suero salino hipertónico (cloruro sódico al 20%) en la cirugía del quiste hidatídico es una complicación muy infrecuente, pero muy grave si no se trata a tiempo<sup>1-3</sup>.

El Cloruro Sódico Grifols 20% solución inyectable® está indicado como tratamiento coadyuvante en la extirpación quirúrgica de los quistes hidatídicos<sup>4</sup>. La hidatidosis es una zoonosis, endémica de algunas zonas de España, producida por *Echinococcus granulosus*. Su tratamiento definitivo es la extirpación quirúrgica o el drenaje del quiste, previa esterilización mediante instilación de soluciones escolicidas,

como la solución de cloruro sódico al 20%, para evitar la diseminación del contenido del quiste durante su manipulación<sup>5</sup>. Esta solución produce la lisis de los escólex por el fuerte gradiente osmótico que se crea a través de la membrana cuticular del parásito. La vía de administración es percutánea, inyectándose en el interior del quiste hidatídico, de donde se extrae a los pocos minutos.

A continuación presentamos el caso de una paciente que estuvo ingresada 5 días en la unidad de vigilancia intensiva (UVI) como consecuencia de una hipernatremia grave secundaria al uso de cloruro sódico hipertónico en una quistestomía.

### Descripción del caso

Mujer de 62 años diagnosticada de colelitiasis sintomática e hidatidosis hepática que ingresa de forma programada para realizarle una colecistectomía laparoscópica y quistestomía. Durante el procedimiento, se realizan lavados de la superficie quirúrgica con suero salino hipertónico y agua oxigenada al encontrarse gran cantidad de hidátides purulentas